

Aus der Klinik für Neurologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Richard Dodel

Des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Bewegungskontrolle der Handmotorik bei Patienten mit Asperger Autismus

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin aus dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

Florian Peter Riegg

aus Kempten

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
29. Januar 2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Dennis A. Nowak

Korreferent: Frau Prof. Dr. Pauli-Pott

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	3
ABSTRACT	5
 1. EINLEITUNG	 7
1.1. INTERNE VORWÄRTSMODELLE UND FUNKTIONELLE VERBINDUNGEN IM KLEINHIRN	8
1.2. ASPERGER-SYNDROM	10
1.2.1. Kurzer historischer Überblick	10
1.2.2. Diagnostische Einordnung und Kriterien	11
1.2.3. Epidemiologie.....	11
1.3. AUTISMUS-SPEKTRUM-STÖRUNG UND KLEINHIRN	13
1.3.1. Makropathologien des Cerebellums	13
1.3.2. Mikropathologien des Cerebellums	15
1.3.3. Funktionelle Störungen des Cerebellums bei ASD.....	15
1.4. AUTISMUS-SPEKTRUM-STÖRUNG UND MOTORIK	16
1.5. HYPOTHESE	19
 2. UNTERSUCHUNG I: PEGBOARD-TEST	 20
2.1. EINLEITUNG.....	20
2.2. METHODEN.....	21
2.2.1. Probanden.....	21
2.2.2. Materialien und Durchführung	23
2.2.3. Statistische Analyse.....	24
2.3. ERGEBNISSE	25
 3. UNTERSUCHUNG II: PRÄDIKTIVE BEWEGUNGSKONTROLLE	 27
3.1. EINLEITUNG.....	27
3.2. METHODEN.....	33
3.2.1. Materialien und Durchführung	33
3.2.2. Statistische Analyse.....	36
3.3. ERGEBNISSE	38
3.3.1. Griff- und Lastkraft-Kopplung	38
3.3.2. Selbstgenerierte Gewichtsperturbation.....	41

4. UNTERSUCHUNG III: GREIFVERSUCH	44
4.1. EINLEITUNG.....	44
4.2. METHODEN.....	47
4.2.1. <i>Materialien und Durchführung</i>	<i>47</i>
4.2.2. <i>Statistische Analyse.....</i>	<i>48</i>
4.3. ERGEBNISSE	51
4.3.1. <i>Effekte der „Objektgröße“</i>	<i>51</i>
4.3.2. <i>Effekte der „Hand“</i>	<i>53</i>
4.3.3. <i>Gruppeneffekte</i>	<i>54</i>
4.3.4. <i>Korrelationen</i>	<i>59</i>
 5. DISKUSSION	 60
5.1. PURDUE PEGBOARD	60
5.2. GREIFEN	62
5.3. PRÄDIKTIVE BEWEGUNGSKONTROLLE	70
5.4. SCHLUSSFOLGERUNG	75
 LITERATURVERZEICHNIS.....	 77
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	85
TABELLENVERZEICHNIS	85
VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	86
DANKSAGUNG	86

Zusammenfassung

Einleitung: Patienten, die an einer Autismus-Spektrum-Störung leiden, weisen häufig motorische Defizite unterschiedlichen Ausmaßes auf. Es ist unklar, welche Pathophysiologie und welche Hirnsysteme für diese Bewegungsstörungen verantwortlich sind. Post-mortem Untersuchungen, strukturelle und funktionelle Bildgebungsstudien sowie behaviorale Studien bei Autisten ergaben Hinweise, dass das Kleinhirn dieser Patienten Veränderungen aufweist, welche einen Beitrag zu den beschriebenen Bewegungsstörungen leisten könnten. Eine prädiktive Bewegungskontrolle basiert vermutlich auf sogenannten internen Modellen, die sowohl dynamische Wirkungen eigener Bewegungen als auch Objekteigenschaften sowie die daraus resultierenden sensorischen Feedbackinformationen vorhersehen und in die prädiktiven motorischen Befehle integrieren. Es bestehen Hinweise, dass Regionen des Kleinhirns hirnanatomisches Korrelat solcher interner Modelle darstellen. In dieser Studie wurden motorische Funktionen von Asperger-Patienten auf prädiktive Kontrollmechanismen und Bewegungskoordination anhand einer Reihe von Experimenten untersucht.

Methoden: Es wurden die motorischen Leistungen von 11 Patienten mit Asperger-Autismus im Vergleich zu 11 gesunden Kontrollpersonen getestet. Die Gruppen waren alters-, geschlechts- und intelligenzangepasst, alle Teilnehmer waren rechtshändig. In Versuch 1 wurde die Platzierungsaufgabe des Purdue Pegboard Tests durchgeführt. Dabei mussten kleine Metallstifte in untereinander angeordnete, vorgestanzte Löcher schnellstmöglich in einer vorgegebenen Zeit gesteckt werden. Auf diese Weise konnten wir die Feinmotorik und Hand-Auge-Koordination untersuchen und zugleich erhebliche motorische Defizite ausschließen. In Versuch 2 untersuchten wir die prädiktive Bewegungskontrolle anhand der Kopplung von Griff- und Lastkraft beim Anheben eines Objektes. Die Probanden mussten ein Testobjekt greifen und anheben, welches einen Griffkraft- und einen Bewegungssensor beinhaltete. In einer weiteren Versuchsanordnung ließen die Teilnehmer ein Gewicht in ein Behältnis fallen, welches an das mit der kontralateralen Hand gehaltene Testobjekt angebracht war. Dadurch konnte ein prädiktiver Anstieg der Griffkraft untersucht werden. In Versuch 3 griffen die Teilnehmer einen Würfel zwischen Zeigefinger und Daumen. Eine Greifbewegung

besteht aus zwei Komponenten: dem Handtransport und der Griffformation. Es wurden mehrere Parameter berechnet, die das örtliche und zeitliche Zusammenspiel der beiden Komponenten beschreiben. Die Greifbewegungen wurden dreidimensional mit einem Bewegungsanalysesystem aufgezeichnet.

Ergebnisse: Im Purdue Pegboard Test zeigten Patienten signifikant geringere Werte als Gesunde, insbesondere mit der linken Hand. Die Defizite entsprachen jedoch nicht einer funktionellen motorischen Störung. In den Hebeversuchen wiesen Patienten eine signifikant schlechtere zeitliche Koordination zwischen Griff- und Lastkraftanstieg auf. Im Versuch zur selbstgenerierten Gewichtsperturbation konnten beide Gruppen einen prädiktiven Anstieg der Griffkraft entwickeln. Patienten zeigten jedoch eine signifikant höhere Ausgangsgriffkraft und eine geringere absolute Griffkraftzunahme vor Gewichtseinschlag. In den Greifversuchen wählten Patienten eine wesentlich flachere und geradere Annäherung an das Objekt als gesunde Kontrollen. Patienten wiesen zudem eine signifikant kleinere Fingeröffnung und Fingeröffnungsgeschwindigkeit auf. Die Geschwindigkeit des Handtransports war in der Patientengruppe im Mittel deutlich langsamer als in der Kontrollgruppe. Die zeitliche Kopplung zwischen Handtransport und Griffformation unterschied sich zwischen den Gruppen jedoch kaum.

Diskussion: In unseren Versuchen offenbarten wir mehrere signifikante Unterschiede der motorischen Leistungen und des motorischen Verhaltens zwischen Asperger-Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Dies lässt eine gestörte prädiktive Bewegungskontrolle und eine zerebelläre Störung bei Asperger-Autismus annehmen. Insbesondere zeigten wir, dass Patienten eine veränderte Kopplung zwischen Griff- und Lastkraft beim Heben eines Objekts aufwiesen. Des Weiteren könnte die veränderte Handbewegungskurve in den Greifversuchen aus einem gestörten temporospatialen Zusammenspiel von proximalen und distalen Muskelgruppen resultieren und eine veränderte zerebelläre Verarbeitung von Vorwärtsmodellen widerspiegeln. Die langsamere Handbewegungsgeschwindigkeit der Patienten in den Greifversuchen korrelierte mit deren Leistungen im Purdue Pegboard Test. Wir nehmen an, dass diese Verlangsamung kompensatorisch ist, um eine gestörte Verarbeitung von internen Modellen und deren Integration in die prädiktive Bewegungskontrolle auszugleichen.

Abstract

Introduction: Patients, who suffer from autism-spectrum-disorder, often show motor deficits of different extent. It is unclear, which pathophysiology or which brain systems are responsible for these movement abnormalities. Post-mortem studies, structural and functional as well as behavioural studies about autism present evidence that the cerebellum of these patients shows alterations, which might contribute to the described motor dysfunctions. Predictive movement control is supposedly based on so-called internal models, which can predict the dynamic effects of one's own movements as well as object dynamics and the resulting sensory feedback information, and integrate them into motor commands. There is evidence that regions of the cerebellum represent the anatomical correlate of such internal models. In this study, we examined motor functions of Asperger patients for predictive control mechanisms and movement coordination in a series of experiments.

Methods: Motor performance of 11 patients with Asperger-Syndrome was compared to 11 healthy control subjects. The groups were age, sex and IQ matched, all subjects were right-handed. In Experiment 1 the placement task of the Purdue pegboard was applied. Small metal pegs had to be placed into an array of vertical holes as quickly as possible. Thus, we were able to examine fine motor skills and hand-eye-coordination, and at the same time, rule out major motor deficits. In Experiment 2 we examined predictive motor control on the basis of load and grip force coupling while lifting an object. The subjects had to grasp and lift an object, which incorporated a grip force and acceleration sensor. In another test on predictive motor control, subjects dropped a weight with one hand into a receptacle, which was attached to the test object, held by the contralateral hand. This complied with a condition testing predictive increase of grip force. In Experiment 3 subjects reached and grasped a cube with their index finger and thumb. A reach-to-grasp movement consists of two components: the hand transport and the grip formation. We calculated several parameters that represent the temporospatial coordination of the two movement components. For the three-dimensional recording of movements during the reach-to-grasp experiment, an ultrasonic motion measurement system was used.

Results: Patients showed a significantly lower performance in the Purdue pegboard test than healthy controls. The results were most prominent with the left hand. However, the results did not reflect a functional disorder of the motor system. In the lifting tasks patients showed significantly worse temporal coordination of increasing grip and load force. In the experiment on self-induced weight perturbation both groups generated a predictive increase of grip force. However, patients exhibit a significantly larger initial grip force and a significantly lower absolute increase of grip force prior to weight impact. In the reach-to-grasp tasks patients produced a significantly straighter and lower approach towards the object than healthy controls. Furthermore, patients exhibit a significantly smaller grasp aperture and grasp aperture velocity. The hand transport velocity in the patient group is on average considerably slower than in the control group. However, the temporal coupling between hand transport and grip aperture hardly differed between groups.

Discussion: In our experiments we revealed several significant differences in motor performance and motor behaviour between Asperger patients and healthy controls. This suggests a disturbed predictive movement control and cerebellar disorder in Asperger autism. In particular, we showed, that patients exhibit an altered coupling between grip and load force while lifting an object. Furthermore, the lower and straighter hand trajectories in the patient group in the reach-to-grasp task could result from disturbed temporospatial coordination of proximal and distal muscle groups of the arm and may reflect altered cerebellar processing of forward models. Reach-to-grasp movements were executed slower by patients over all conditions, a finding that correlated with the patients' performance in the Purdue Pegboard test. We assume that this slowness is compensatory to adjust to an altered processing of internal models and their integration into predictive movement control.

1. Einleitung

Es ist bekannt, dass das Kleinhirn bei der Kontrolle und Koordination sowie beim Erlernen von Bewegungen eine entscheidende Rolle spielt. Patienten, die beispielsweise an einer Agenesie des Kleinhirns leiden, weisen diverse Störungen der Bewegungskontrolle und -ausführung auf (Nowak, Timmann et al. 2007). Als klinisches Korrelat von Schädigungen des Kleinhirns treten Gang-, Stand- und Rumpfataxie sowie Dysmetrie und muskuläre Hypotonie auf (Holmes 1917). Solche Patienten zeigen außerdem Mängel bei der Koordination von einzelnen Muskelgruppen, wie zum Beispiel bei feinmotorischen Greifbewegungen (Fellows, Ernst et al. 2001), oder beim zeitlich abgestimmten Aufbringen von Griffkräften beim Heben eines Objekts (Nowak, Hermsdorfer et al. 2002).

Bei der hier vorgestellten Arbeit untersuchen wir motorische Fähigkeiten von Patienten, die an einem Asperger-Syndrom (AS) leiden. Das AS wird zu den Störungen aus dem Autismus Spektrum („autism spectrum disorder“, ASD) gezählt (World Health Organization 1990). Neben dem diagnostisch ausschlaggebenden Vorliegen von Defiziten im Bereich der sozialen Interaktion und Kommunikation sowie von stereotypen Verhaltensmustern und Interessen, weisen solche Patienten häufig auch motorische Ungeschicklichkeiten auf (Asperger 1944). Es ist unklar, welche Pathogenese hinter diesen motorischen Defiziten steht. Es wird jedoch angenommen, dass möglicherweise Störungen der Kleinhirnfunktion zu den Bewegungsstörungen führen könnten. Diese Annahme basiert unter anderem auf post-mortem Befunden der Kleinhirne von Autisten (Courchesne, Yeung-Courchesne et al. 1988), als auch auf funktionellen Hirnuntersuchungen und behavioralen Bewegungsanalysen (Gowen and Miall 2007; Mostofsky, Powell et al. 2009). Inwieweit sich diese Veränderungen bzw. Störungen in Pathogenese und klinischer Symptomatik eindeutig von anderen ASD unterscheiden, ist unklar. Aus diesem Grunde werden in dieser Arbeit auch relevante Befunde zur Einleitung und Diskussion herangezogen, die nicht ausschließlich von Studien an Asperger-Patienten stammen, sondern generell an Patienten mit einer Störung aus dem Autismus-Spektrum. Aufgrund der seit 2013 bestehenden fehlenden Einordnung in verschiedene Formen des Autismus nach DSM-V erscheint diese Herangehensweise ohnehin plausibel.

Durch die Studie soll untersucht werden, ob und inwieweit Bewegungsstörungen bei erwachsenen Patienten mit AS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vorliegen und gegebenenfalls, ob diese auf Störungen der Kleinhirnfunktion zurückzuführen sind. Dafür werden verschiedene Bewegungsanalysen, die sowohl die Bewegungskontrolle durch Prädiktion als auch die Bewegungskoordination untersuchen, durchgeführt. Die angewendeten Verfahren konnten bereits in vorausgegangenen Studien Auffälligkeiten bei Patienten mit zerebellären Schäden aufdecken.

In der allgemeinen Einleitung wird auf Makro- und Mikropathologien bei ASD eingegangen. Spezifische funktionelle und behaviorale Defizite bei ASD sowie deren Zusammenhänge mit zerebellären Pathologien werden jeweils in den Einleitungen zu den einzelnen Untersuchungen aufgeführt. Hier werden außerdem die für die jeweiligen Untersuchungen relevanten zerebellären Beteiligungen genannt. Neben eigener Einleitung werden die einzelnen Untersuchungsabschnitte separat mit Methodik- und Ergebnisteil aufgeführt. In der abschließenden Diskussion werden die Resultate zusammengeführt und vor dem Hintergrund der Fragestellung und der daraus erfolgenden diagnostischen Möglichkeiten erörtert.

1.1. Interne Vorwärtsmodelle und funktionelle Verbindungen im Kleinhirn

Aufgrund unserer Fragestellung erscheint dabei vor allem der Aufbau von funktionellen Verbindungen des Cerebellums und des Cerebrums wichtig zu sein. Wir gehen davon aus, dass das Kleinhirn funktionelles Korrelat von internen Modellen und prädiktiven Feedforward-Mechanismen in der Bewegungskontrolle ist. Gut untersucht sind solche Mechanismen vor allem in Form von somatosensorischen Prädiktionen auf einen motorischen Impuls hin. Verzögerungen beim Auftreten von selbstausgelösten, erwartbaren peripheren sensorischen Feedbacks verstärken beispielsweise ein zerebelläres Signal in einer PET-Untersuchung. Die Signale korrelieren positiv mit der Dauer der Verzögerung und befinden sich im Cortex der Kleinhirnhemisphären ipsilateral zu der Hand, welche durch eine Bewegung den sensorischen Impuls auslöst (Blakemore, Frith et al. 2001). Außerdem ist die Wahrnehmung eines selbstproduzierten peripheren sensorischen Impulses geringer ausgeprägt, als wenn

dieser gleiche Impuls von extern generiert wird (Blakemore, Wolpert et al. 1998). Bei dieser Form der Filterung kommt wohl erneut dem Kleinhirn eine entscheidende Rolle zu, was in funktionellen Hirnuntersuchungen dargestellt werden konnte (Blakemore, Wolpert et al. 1998; Blakemore, Wolpert et al. 2000). Einige der überzeugendsten Nachweise für das Vorliegen von internen Vorwärtsmodellen kommen von Studien zur Griff- und Lastkraft-Kopplung. Diese zeigen, dass beim Heben eines Objekts ein paralleler Anstieg der Griff- als auch der Lastkraft zu verzeichnen ist (Johansson and Westling 1984; Flanagan, Tresilian et al. 1993). Diese Funktion ist bei Patienten mit verschiedenen Kleinhirnerkrankungen teils erheblich gestört (Nowak, Hermsdorfer et al. 2002). Auch in Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass bei einer solchen Aufgabe Purkinje-Zellen im zerebellären Cortex bei der Steuerung einer Greifbewegung und der entsprechenden Griffkraftskalierung aktiv sind (Mason, Hendrix et al. 2006). Hinweise für eine zerebelläre Beteiligung an der antizipatorischen Griffkraftskalierung ergeben sich zudem durch Einzelzell-Untersuchungen im Nucleus dentatus und Nucleus interpositus beim Affen (Monzee and Smith 2004).

Prädiktive Funktionen des Kleinhirns scheinen sich jedoch nicht nur auf motorisch-sensorische Prädiktionen zu beschränken. Neben der Beteiligung an motorischen Lernprozessen im Umgang mit einem unbekannten Instrument, kann *Imamizu* zu Folge das Zerebellum außerdem das Erlernte als sogenanntes internes Modell abspeichern (Imamizu, Miyauchi et al. 2000). Interne Modelle eines Objekts sind dabei vermutlich in phylogenetisch neueren Arealen des Kleinhirns angesiedelt, während interne Modelle, die vor allem den eigenen Bewegungsapparat betreffen, eher in phylogenetisch älteren Gebieten der Kleinhirnrinde zu finden sind (Gomi, Shidara et al. 1998; Imamizu, Miyauchi et al. 2000). In Tierexperimenten an Affen waren bei einer Greifbewegung Purkinje-Zellen im zerebellären Cortex aktiviert, was als Integration von Bewegungsinformationen über Richtung und Geschwindigkeit interpretiert werden konnte (Coltz, Johnson et al. 1999).

Interne Vorwärtsmodelle nutzen somatosensorische Informationen (sog. sensomotorische Integration), um Objekte in der Umwelt und Informationen über die Bewegungen des eigenen Körpers innerhalb sensomotorischer Hirnareale repräsentativ zu speichern. Dazu bedarf es entsprechender neuronaler Verbindungen.

Diese existieren in Form von cerebro-cerebellären Kreisläufen. Afferenzen verlaufen dabei vor allem über cortico-pontine und ponto-cerebelläre Moosfasern in die Kleinhirnrinde. Darüber erhält das Kleinhirn vermutlich auch Efferenzkopien von motorischen Impulsen, was für die Integration in Vorwärtsmodelle essentiell ist. Periphere Afferenzen erreichen die Kleinhirnrinde über spino-cerebelläre und vestibulo-cerebelläre Bahnen.

Efferenzen aus dem Kleinhirn gehen fast ausschließlich von den Purkinje-Zellen aus, welche je nach Lokalisation inhibierend auf Zellen in den paarweise vorhandenen Kleinhirnkernen (Nucleus fastigii, Nucleus globosus und emboliformis, Nucleus dentatus) wirken. Aus diesen gelangen neuronale Impulse über cerebello-thalamische und thalamo-cortikale Bahnen in die Großhirnhemisphären (vergleiche Timmann 1997).

Weitere Funktionen des Kleinhirns, insbesondere im Bereich der prädiktiven Bewegungskontrolle durch interne Modelle und Vorwärtsmodelle werden spezifisch in den Einleitungen zu den jeweiligen Experimenten beschrieben.

1.2. Asperger-Syndrom

1.2.1. Kurzer historischer Überblick

In einer Arbeit aus dem Jahre 1944 beschrieb der Wiener Kinder- und Jugendpsychiater *Hans Asperger* bei vier Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren erstmals ein Störungsbild, welches er als „autistische Psychopathie“ bezeichnete (Asperger 1944). Dabei stellte *Asperger* fest, dass die untersuchten Kinder zusätzlich zu den imponierenden Schwierigkeiten in sozialen Interaktionen, auch eine Störung der verbalen und nonverbalen Kommunikation aufwiesen. Häufig zeigten sie ein eingegengtes Interessensgebiet, wobei sie bestimmte Interessen zu Spezialinteressen entwickelt hatten. *Asperger* bemerkte außerdem, dass die Kinder normal- bis hochintelligent waren und keine Verzögerung der sprachlichen Entwicklung zeigten. Bei einigen Kindern fiel ihm eine gewisse motorische Ungeschicklichkeit auf (Asperger 1944).

Erstmals wurde das nach ihm benannte Syndrom im Jahre 1990 durch die Aufnahme in die ICD-10-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als offizielle Diagnose anerkannt (World Health Organization 1990). Im Jahre 1994 erfolgte die Aufnahme in den Diagnosekatalog nach DSM-IV (American Psychiatric Association 1994).

1.2.2. Diagnostische Einordnung und Kriterien

Das AS wird in den Diagnosekriterien sowohl in ICD-10 (F84.5) als auch DSM-IV (299.80) unter den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen geführt. Zusammen mit dem frühkindlichen Autismus oder Kanner-Autismus (F84.0) und dem atypischen Autismus (F84.1) wird das Asperger-Syndrom zu den Autismus-Spektrum-Störungen gezählt. Kriterien, welche bei der Diagnose von AS entscheidend sind, werden in Tabelle 1 nach verschiedenen Autoren und Diagnosekatalogen aufgeführt.

1.2.3. Epidemiologie

In der Literatur existieren stark unterschiedliche Angaben zur Prävalenz von AS. Möglicherweise liegt das unter anderem an den lange Zeit fehlenden festgeschriebenen diagnostischen Kriterien für Störungen aus dem Autismus-Spektrum an sich. Selbst nachdem ASD in die Diagnosekataloge aufgenommen worden sind, bestanden Unterschiede in den genannten Kriterien zwischen DSM-IV und ICD-10, außerdem wurden in epidemiologischen Studien je nach Autor eigene Kriterien erhoben. Im Laufe der Zeit haben sich die Kriterien außerdem verändert. *Ehlers* und *Gillberg* untersuchten eine Stichprobe der Allgemeinbevölkerung in Göteborg, Schweden, und erhielten anhand eigener formulierter Kriterien eine minimale Prävalenz von 3,6 auf 1000 Kinder im Alter zwischen 7 und 16 Jahren (Ehlers and Gillberg 1993). Die Prävalenz stieg auf 7,1 pro 1000 Kinder, wenn grenzwertige Asperger-Fälle hinzugezählt wurden. In derselben Untersuchung ergab sich ein Junge-zu-Mädchen-Geschlechterverhältnis von 4:1, wobei diese nach dem Einbezug von möglichen Asperger-Patienten auf eine Rate von 2,3:1 fiel (Ehlers and Gillberg 1993). In einer Metaanalyse zur Prävalenz von AS rangierten die Angaben zwischen 0,3 und 48,4

auf 10.000 Kinder. Die Autoren begründen die erheblichen Größenunterschiede wiederum mit der Verwendung von unterschiedlichen diagnostischen Kriterien und den verschiedenen vorausgesetzten Mindestanzahlen an vorhandenen Kriterien, um die Diagnose AS stellen zu können (Fombonne and Tidmarsh 2003). In der im Jahre 2013 erschienenen fünften Auflage des Klassifikationssystems DSM werden keine Unterformen des Autismus mehr aufgeführt. Stattdessen existiert lediglich die Diagnose „Autismus Spectrum Disorder“, zusätzlich wurde mit „Social Communication Disorder“ eine neue Diagnose eingeführt, deren Kriterien sich teilweise mit den Autismus- bzw. Asperger-Kriterien aus DSM-IV und ICD-10 überschneiden (American Psychiatric Association 2013). Folglich werden sich wahrscheinlich durch die Anwendung dieser neuen Kriterien und diagnostischen Einordnung die Prävalenzzahlen wieder ändern.

1.3. Autismus-Spektrum-Störung und Kleinhirn

Wie oben bereits beschrieben, existieren zahlreiche Untersuchungen über makroskopische und mikroskopische Pathologien von Kleinhirnen autistischer Patienten. Zudem enthalten Ergebnisse aus Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) Hinweise, dass eine Störung auf Ebene der Signalübertragungen im Kleinhirn bestehen könnte.

1.3.1. Makropathologien des Cerebellums

Bisherige Studien, die Hirnvolumina von Patienten mit einer ASD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersuchten, kamen teilweise zu sehr heterogenen Ergebnissen. Dabei ist jeweils zu beachten, dass häufig unterschiedliche Altersgruppen untersucht worden sind. Eine Übersichtsarbeit verbunden mit einer Metaanalyse struktureller MRT-Befunde von über 800 autistischen Patienten kam zu dem Ergebnis, dass Kleinhirne der Patienten größere Volumina aufwiesen, als die von gesunden Kontrollpersonen, wobei nicht nur das Kleinhirn, sondern auch das gesamte Hirnvolumen und die zerebralen Hemisphären diese Eigenschaft zeigten (Stanfield, McIntosh et al. 2008). Die genauere Analyse ergab auch, dass das Volumen des

Kleinhirnwurms (Vermis cerebelli) in der Patientengruppe verkleinert war, wobei dieser Befund stark von Alter und Intelligenzquotient (IQ) abhängig war (Stanfield, McIntosh et al. 2008). Auch erste Versuche durch Courchesne et al., strukturelle Hirnveränderungen bei Autisten mittels MRT zu detektieren, resultierten in unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der zerebellären Volumina. Es fanden sich vor allem Unterschiede in den Lappen VI und VII des Vermis in Form einer Hypoplasie (Courchesne, Yeung-Courchesne et al. 1988). Eine Replikationsstudie konnte diese Befunde bestätigen: 86 % der Patienten zeigten eine Hypoplasie, jedoch ergaben sich bei den restlichen 14 % eine Hyperplasie der untersuchten zerebellären Areale (Courchesne, Saitoh et al. 1994).

Neuere, sensitivere Verfahren zur Hirnvolumenmessung mittels „voxel-based morphometry“ (VBM) erbrachten ebenfalls völlig gegensätzliche Befunde hinsichtlich des Gesamtvolumens des Kleinhirns. Während Abell et al. eine Erhöhung der zerebellären grauen Substanz bei erwachsenen Asperger-Patienten feststellten (Abell, Krams et al. 1999), ergab eine VBM-Untersuchung, ebenfalls bei erwachsenen Asperger-Autisten, eine Verringerung der grauen als auch entsprechend der weißen Substanz in diesem Areal (McAlonan, Daly et al. 2002; McAlonan 2004).

Eine Metaanalyse mit insgesamt 277 meist Asperger- und high functioning Autisten (HFA), welche ausschließlich VBM-Untersuchungen einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass Areale im Kleinhirnwurm eine Verringerung, hingegen Areale in den beiden Kleinhirnhemisphären eine Vergrößerung der grauen Substanz aufwiesen (Nickl-Jockschat, Habel et al. 2012). Damit wurde im Wesentlichen die eingangs aufgeführte Metaanalyse von Stanfield et al. bestätigt.

Mehrere Autoren der oben genannten Studien postulieren, dass die strukturellen Auffälligkeiten des Cerebellums bei Patienten mit ASD eher nicht als isolierte Veränderungen, sondern vielmehr im Rahmen einer systematischen Störung der Hirnplastizität sowie vor dem Hintergrund einer verminderten neuronalen Konnektivität, insbesondere aufgrund seiner engen Verbindungen zu Basalganglien, Thalamus und Frontallappen, anzusehen sind. Aus diesem Grunde erscheint es sinnvoll, einen Blick auf Studien, die die strukturelle Konnektivität mittels „diffusion tensor imaging“ (DTI) untersuchen, zu werfen. Tatsächlich finden sich auch hier

Auffälligkeiten. Bei Kindern mit ASD erscheinen die oberen Kleinhirnschenkel (Pedunculi cerebelli superiores), welche zerebelläre Afferenzen führen, in ihrer Mikrostruktur verändert. Die unteren und mittleren Kleinhirnschenkel (Pedunculi cerebelli inferiores et medii), die ausschließlich Efferenzen beinhalten, weisen eine unterschiedliche Organisation auf (Sivaswamy, Kumar et al. 2010). Auch Asperger-Patienten zeigen Veränderungen in der intrazerebellären weißen Substanz und in den Neuronensträngen der Pedunculi cerebelli superiores (Catani, Jones et al. 2008).

1.3.2. Mikropathologien des Cerebellums

Wesentlich konsistentere Befunde als bei den strukturellen Auffälligkeiten finden sich bei mikropathologischen Untersuchungen von Kleinhirnen autistischer Patienten. Die Ergebnisse basieren dabei hauptsächlich auf post-mortem Untersuchungen. Eine Verringerung der Anzahl der Purkinje-Zellen in den Kleinhirnhemisphären war in zahlreichen autistischen Fällen nachzuweisen (Williams, Hauser et al. 1980; Bauman and Kemper 1985; Ritvo, Freeman et al. 1986; Kemper and Bauman 1993; Bailey, Luthert et al. 1998; Whitney, Kemper et al. 2008). Außer in den Hemisphären wurde auch eine Reduktion der Purkinje-Zellzahl im Vermis (Ritvo, Freeman et al. 1986) sowie eine Veränderte Zellzahl und -morphologie in den tiefen Kleinhirnkernen beobachtet (Bauman and Kemper 1985). Allerdings muss angemerkt werden, dass einige der untersuchten Gehirne von autistischen Patienten stammen, die zudem an Epilepsie bzw. geistiger Retardierung litten (Übersicht Palmen, van Engeland et al. 2004).

1.3.3. Funktionelle Störungen des Cerebellums bei ASD

Lange Zeit galt das Cerebellum als ausschließlich für die Steuerung und Koordination von Bewegungen verantwortlich. Neuere Erkenntnisse, insbesondere durch die Möglichkeiten der funktionellen Hirnuntersuchungen ergaben jedoch, dass das Cerebellum auch in kognitiven Prozessen eine entscheidende Rolle spielt (Vgl. Timmann and Daum 2007). Diese Annahme beruht unter anderem auf Untersuchungen an Patienten, die an einer Schädigung des Kleinhirns leiden. Diese zeigten beispielsweise erhebliche Beeinträchtigungen in Aufgaben, in denen ein

schneller Wechsel der Aufmerksamkeit verlangt wurde (Akshoomoff and Courchesne 1994). Interessanterweise zeigten auch autistische Patienten zum Teil beträchtliche Einschränkungen in der Fähigkeit, ihre Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen akustischen und visuellen Stimuli rasch zu verschieben, so dass man hier eine funktionelle Störung der neuronalen Verarbeitung im Bereich des Kleinhirns annehmen kann (Courchesne, Townsend et al. 1994).

Soweit existieren zahlreiche funktionelle Hirnuntersuchungen bei Patienten mit ASD zu kognitiven Funktionen. Gerade auf dem Gebiet der Aufmerksamkeit, Aufmerksamkeitsverschiebung sowie anderen kognitiven Aufgaben zeigen Autisten erhebliche Beeinträchtigungen, welche sich durch veränderte neuronale Aktivierungen erklären ließen (Courchesne, Townsend et al. 1994; Schmitz, Rubia et al. 2006; Griebeling, Minshew et al. 2010). Entsprechende funktionelle Veränderungen innerhalb zerebellärer Strukturen bei Autisten im Vergleich zu Gesunden in fMRT-Studien ließen sich zwar nachweisen (Gilbert, Bird et al. 2008), die Mehrzahl der Studien fand jedoch vor allem Veränderungen im Bereich von fronto-parietalen Netzwerken (Schmitz, Rubia et al. 2006; Silk, Rinehart et al. 2006; Griebeling, Minshew et al. 2010). Hinsichtlich unserer Untersuchungen wird in den jeweiligen Einleitungen noch spezifischer auf entsprechende fMRT-Befunde eingegangen.

1.4. Autismus-Spektrum-Störung und Motorik

Zwar werden Bewegungsstörungen nicht zu den Diagnosekriterien der ASD gezählt, dennoch stellen sie Auffälligkeiten dar, die in zahlreichen Studien beschrieben wurden. Einige Autoren haben aus diesem Grunde die Aufnahme von motorischen Defiziten als Diagnosekriterium des AS vorgeschlagen (Wing 1981; Fournier, Hass et al. 2010).

Mehrere Versuche, eine Unterscheidung zwischen Asperger-Syndrom und frühkindlichem Autismus anhand von motorischen Störungen herzustellen waren jedoch erfolglos. Asperger-Patienten und Patienten mit frühkindlichem Autismus unterschieden sich beispielsweise nicht im Bruininks-Oseretsky Test, ein standardisiertes motorisches Testverfahren zur Beurteilung von Grob- und Feinmotorik bei Kindern und Jugendlichen, wobei im Vergleich zu Standardwerten beide Gruppen

schlechter abschnitten (Ghaziuddin, Butler et al. 1994). Auch mittels des „Test of motor impairment“ (TOMI) war diese Unterscheidung nicht möglich, wobei auch hier über die Hälfte der Patienten im Kindesalter wesentlich schlechter in ihren motorischen Leistungen abschnitten als die Norm (Manjiviona and Prior 1995). Asperger-Patienten weisen im Vergleich zu Gesunden Defizite bei Balance-Übungen ohne visuelle Rückmeldung, bei der Finger-Daumen-Apposition und beim Seiltänzerang auf (Weimer, Schatz et al. 2001).

Die Ätiologie, die den beschriebenen motorischen Veränderungen zugrunde liegt, ist bis heute unklar. Angenommen wurden sowohl Störungen innerhalb der Basalganglien als auch innerhalb des Kleinhirns.

Basalganglien

Hinweise, dass in erster Linie Störungen innerhalb der Basalganglien ursächlich für die motorischen Defizite sein könnten, ergeben sich aus Studien, die bei Patienten mit ASD parkinson-ähnliche Symptome beobachtet hatten. In einer Greif-Aufgabe bei autistischen Kindern erkannten die Untersucher eine allgemeine motorische Verlangsamung bei ansonsten gutem Timing und erhaltener Koordination (Mari, Castiello et al. 2003). Befunde von kinesiologischen Ganganalysen von autistischen Kindern ähnelten denen von Parkinson-Patienten (Vilensky, Damasio et al. 1981). Die Haltungsstabilität unter hauptsächlich Patienten mit HFA im Alter von 5 bis 65 Jahren war in einer Weise beeinträchtigt, wie man sie von Parkinson-Patienten kennt. Das Alter korrelierte dabei innerhalb der gesunden Kontrollgruppe positiv mit einer Verbesserung der Haltungsstabilität, während es bei den autistischen Probanden keinen Einfluss auf die Performance besaß (Minshew, Sung et al. 2004).

Cerebellum

Zusätzlich zu diesen Befunden ergeben sich zunehmende Hinweise, dass eine gestörte Kleinhirnfunktion einen überwiegenden Beitrag zu den Bewegungsstörungen leistet. In den oben genannten Untersuchungen wird vor allem deutlich, dass Patienten mit ASD Schwierigkeiten in der prädiktiven Bewegungskontrolle und Koordination haben. *Gowen* und *Miall* unterzogen erwachsene Asperger-Patienten und eine nach Alter, Geschlecht und Intelligenz abgegliche Kontrollgruppe gesunder Probanden einer

ausführlichen motorischen Testbatterie. Die motorischen Auffälligkeiten der Patienten waren dabei besonders groß in Tests, die vor allem auf visuellem Feedback basierten, in Gleichgewichts- und in Timingaufgaben. Eine zerebelläre Störung wurde deshalb angenommen, auch wenn die Patienten in Prädiktions- und Koordinationstests keine Auffälligkeiten aufwiesen (Gowen and Miall 2005).

Vorbefunde von ausführlichen Ganganalysen zeigten, dass Patienten mit Autismus einen breitbasigen Gang aufwiesen und dies gut mit einer zerebellären Störung vereinbar war (Nayate, Tonge et al. 2012). Asperger-Patienten zeigten in der gleichen Studie jedoch uneinheitliche Gangbilder, die keiner spezifischen Hirnfunktionsstörung zugeordnet werden konnten (Nayate, Tonge et al. 2012). Auch Ergebnisse einer Gangstudie an erwachsenen Autisten von *Hallett et al.* sprachen eher gegen einen funktionellen Defekt in den Basalganglien, weil Schrittgeschwindigkeit und -länge normal waren und das sonstige klinische Bild bezüglich der Motorik eher einer zerebellären Störung entsprach (Hallett, Lebedowska et al. 1993). Hinweise auf eine zerebelläre Dysfunktion zeigten sich auch bei einer Gruppe von autistischen Kindern aufgrund von Schwierigkeiten im Seiltänzerengang sowie einer großen Variabilität der Schrittlänge und -dauer (Rinehart, Tonge et al. 2006). Weitere Vorbefunde zeigen außerdem Defizite im Bereich der Balance sowie Stand- und Haltungskontrolle (Kohen-Raz, Volkmar et al. 1992; Weimer, Schatz et al. 2001; Molloy, Dietrich et al. 2003).

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Pathologien des Kleinhirns bei ASD, lassen sich letztere Befunde gut in Zusammenhang mit Läsions-Studien (Schoch, Dimitrova et al. 2006; Ilg, Giese et al. 2008) und fMRT-Untersuchungen bei gesunden Probanden (Ouchi, Okada et al. 1999; Jahn, Deutschländer et al. 2004), die eine wesentliche Beteiligung des oberen Kleinhirnwurms an Gang- und Haltungskontrolle zeigen konnten, bringen.

Daraus lässt sich eine veränderte zerebelläre Funktion bei Patienten mit ASD, insbesondere in der Verarbeitung von propriozeptiven Signalen und der Integration von visuellen, vestibulären und somatosensorischen Informationen ableiten.

1.5. Hypothese

Sowohl die aufgeführten Mikro- und Makropathologien des Kleinhirns, als auch die klinischen Bilder von motorischen Störungen bei ASD in Zusammenhang mit Läsions- und fMRT-Studien lassen vermuten, dass zerebelläre Funktionen bei Patienten mit ASD gestört sind. Einige der aufgeführten Ergebnisse zeigen Unterschiede zwischen motorischen Defiziten bei Asperger-Syndrom und frühkindlichem Autismus und zwar dahingehend, dass Asperger-Patienten geringere bzw. keine Bewegungsstörungen im Vergleich zu Patienten mit Autismus zeigten (Ghaziuddin, Butler et al. 1994; Ghaziuddin and Butler 1998; Nayate, Tonge et al. 2012). Es wird jedoch teilweise angenommen, dass die dafür verwendeten Analysesysteme möglicherweise sogenannte motorische „soft signs“ bei Asperger-Patienten nicht detektieren konnten. Mit unseren Untersuchungen wollen wir zeigen, dass Asperger-Patienten motorische „soft-signs“ bzw. auch deutlichere motorische Defizite aufweisen und diese auf gestörte zerebelläre Funktionen zurückzuführen sind. Es existieren Hinweise, dass die besseren motorischen Fähigkeiten bei AS bzw. HFA gegenüber LFA auf einen höheren IQ zurückzuführen sein könnten (Mari, Castiello et al. 2003; Rinehart, Bellgrove et al. 2006). In unserer Untersuchung kommen hochauflösende kinematische und kinetische Messapparate sowie der standardisierte Purdue Pegboard Test zum Einsatz, um erwachsene Patienten im Vergleich zu alters-, geschlechts- und intelligenzabgeglichenen gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen. Wir nehmen an, dass die angewendeten motorischen Aufgaben einer zerebellären Bewegungskontrolle und -steuerung unterliegen. Es ist zu erwarten, dass die Patientengruppe motorische Defizite aufweist, die denen von Patienten mit zerebellären Schädigungen ähneln. Unserem Wissen nach existiert bis dato lediglich eine Studie von *Gowen* und *Miall* aus dem Jahre 2005, die erwachsene Patienten mit Asperger-Syndrom und alters-, geschlechts- und intelligenzabgeglichene gesunde Probanden in motorischen Fähigkeiten miteinander vergleicht (Gowen and Miall 2005). Andere uns bekannte Untersuchungen waren ansonsten an Kindern und Jugendlichen mit ASD, und / oder es fehlte die Abgleichung der Kontrollgruppe hinsichtlich Alter, Geschlecht und IQ.

2. Untersuchung I: Pegboard-Test

2.1. Einleitung

Der Purdue Pegboard Test stellt eine standardisierte motorische Untersuchung dar. Der Test erfordert feinmotorische Finger- und Handbewegungen kombiniert mit ständiger Hand-Auge-Koordination. Zwar existieren keine Veröffentlichungen über funktionelle MRT-Untersuchungen während der Durchführung des Tests, dennoch kann aufgrund von Studien an zerebellären Patienten angenommen werden, dass zerebelläre Strukturen entscheidend an der Bewegungskontrolle solcher feinmotorischer, visuell koordinierter Finger-Hand-Bewegungen in erheblichem Maße beteiligt sind (Maltz and Goldberg 1982; Johnson-Greene, Adams et al. 1997; Miall and Silburn 1997). Hinweise hierfür ergeben sich auch aus einer Untersuchung, bei der gesunde Probanden nach niedrig-frequenz TMS über dem ipsilateralen Cerebellum geringere Leistungen zeigen als Probanden, die keine TMS-Anwendung erhielten (Miall and Christensen 2004).

Eine Hirnuntersuchung, bei der mittels „cerebellum-optimierter“ voxel-basierter Morphometrie Kleinhirnvolumina in Korrelation mit motorischen Leistungen in einem Purdue Pegboard Test gesetzt wurden, wurde an einem Sample aus 65 rechtshändigen 14-Jährigen durchgeführt (Kuhn, Romanowski et al. 2012). Dabei konnte gezeigt werden, dass das Volumen der grauen Substanz im Lobulus IV positiv mit den motorischen Leistungen korrelierte. Die unseres Wissens derzeit einzige Untersuchung mittels eines standardisierten Pegboard-Tests an Patienten mit Autismus ergab eine deutlich schlechtere Performance der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Hardan, Kilpatrick et al. 2003). Patienten waren dabei sowohl Kinder als auch Erwachsene mit normalem IQ. Strukturelle Unterschiede innerhalb der Basalganglien zwischen beiden Gruppen konnten nicht gezeigt werden. Folglich fanden sich auch keine Zusammenhänge mit den motorischen Leistungen.

Es darf aber nicht außer Betracht gelassen werden, dass nicht nur Patienten mit zerebellären Schäden, sondern ebenso Patienten mit Parkinson-Erkrankung eine verminderte Leistung in diesem motorischen Testverfahren aufweisen (Vingerhoets,

Schulzer et al. 1997). Neben dem Purdue Pegboard Test, existieren noch weitere Pegboard-Tests, die sich im Aufbau und ihren Anforderungen ähneln. Ein Gruppe normal intelligenter Patienten mit ASD zeigt bei der Durchführung eines Pegboard-Tests langsamere Leistungen als Gesunde (Meindl, Schmid et al. 2012). In einer weiteren Studie ergaben sich aber keine Unterschiede zwischen Asperger-Patienten im Alter von 8 bis 20 Jahren und gesunden, nach Alter, Geschlecht und IQ angepassten Kontrollpersonen (Weimer, Schatz et al. 2001). Ein Versuch mittels Pegboard-Test Asperger-Patienten und Patienten mit infantilem Autismus zu unterscheiden gelang nicht (Szatmari, Tuff et al. 1990).

Wir betrachteten es als sinnvoll, einen standardisierten Test wie den Purdue Pegboard Test in unsere motorischen Untersuchungen mitaufzunehmen, um diese Ergebnisse mit Normwerten zu vergleichen. Zudem besteht dadurch die Möglichkeit, Leistungen aus den weiteren Motoriktests mit denen des Pegboard-Tests miteinander in Relation zu setzen.

2.2. Methoden

2.2.1. Probanden

Die Probanden bestanden aus einer Patientengruppe und einer gesunden Kontrollgruppe. Patienten waren 11 Personen mit Asperger-Autismus (5 Männer, 6 Frauen). Sie wurden über die Spezialambulanz „Autismus im Erwachsenenalter“ (Leitung: Prof. Dr. K. Vogeley) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Köln rekrutiert. Die Kontrollgruppe bestand aus 11 gesunden Probanden (5 Männer, 6 Frauen) ohne neurologische, psychiatrische oder wesentliche internistische Vorerkrankungen. Die Kontrollgruppe war angepasst nach Alter (mittleres Alter: Patienten: $37,82 \pm 10,37$; Gesunde: $36,55 \pm 9,74$; $p > 0.05$), Geschlecht und IQ. Der IQ wurde mittels der revidierten deutschsprachigen Fassung der „Wechsler Intelligence Scale for Adults“ (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision; HAWIE-R) erhoben (Tewes 1991). Mittlerer Gesamt-IQ der Patienten betrug $130,36 \pm 13,62$, der der Gesunden $122,18 \pm 11,21$ ($p > 0.05$).

Die Händigkeit wurde mittels des „Edinburgh Handedness Inventory“ (EDI) erhoben, wobei ein Wert $> +40$ eine Rechtshändigkeit, einer zwischen -40 und $+40$ eine Beidhändigkeit und ein Wert < -40 eine Linkshändigkeit widerspiegelt (Oldfield 1971) (Patienten: 87.23 ± 17.08 ; Gesunde: 91.77 ± 12.51 ; $p > 0.05$). Eine Übersicht der Probanden mit demographischen Daten und neuropsychologischen Parametern ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Einnahme von Psychopharmaka wurde bei allen Probanden ausgeschlossen.

Tabelle 2: Probandenübersicht

Übersicht der Patienten- (links) und Kontrollpaare (rechts), angeglichen nach Geschlecht und Alter und Gesamt IQ; **IQ** = Intelligenzquotient, ermittelt mit dem HAWIE-R; **HIQ** = Handlungs-IQ; **peg R / L** = Gesamtleistung im Purdue Pegboard Test rechte / linke Hand; **AQ** = Autismus-Quotient; **w** = weiblich, **m** = männlich.

Asperger Patienten							Gesunde Kontrollen					
Pro-band	Geschlecht	Alter	IQ	H-IQ	Händigkeit	AQ	Pro-band	Geschlecht	Alter	IQ	H-IQ	Händigkeit
1	w	40	122	126	R	41	1	w	33	131	116	R
2	m	25	124	113	R	30	2	m	25	134	120	R
3	m	37	136	126	R	36	3	m	35	122	108	R
4	w	49	99	98	R	43	4	w	44	100	90	R
5	m	47	135	132	R	40	5	m	51	125	120	R
6	m	42	139	140	R	41	6	m	43	125	112	R
7	w	48	145	148	R	41	7	w	39	115	134	R
8	w	26	122	119	R	38	8	w	26	130	118	R
9	w	24	136	116	R	44	9	w	23	104	100	R
10	w	50	148	148	R	47	10	w	50	129	126	R
11	m	28	128	121	R	38	11	m	33	128	119	R
Ø	5x m,	37,8	130,4	126,1		39,9		5x m,	36,6	122,1	114,8	
SD	6x w	±10,4	±13,6	±15,3		±4,5		6x w	±9,7	±11,2	±12,1	

Epidemiologische Daten kommen zu dem Schluss, dass Männer häufiger von AS bzw. HFA betroffen sind als Frauen. *Ehlers* und Kollegen geben ein Verhältnis von 4:1 an (*Ehlers and Gillberg* 1993), andere Untersuchungen gehen von einem Verhältnis von 3,5:1 aus (*Klin, Volkmar et al.* 1995; *Baron-Cohen, Wheelwright et al.* 2001). In der Kölner Autismusambulanz war der Frauenanteil der Patienten relativ hoch ($\text{♂}:\text{♀}$ ca. 3:2), was sich in einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis in unserer Untersuchung widerspiegelte und näherungsweise epidemiologischen Angaben von *Baron-Cohen et al.* und *Klin et al.* (*Klin, Volkmar et al.* 1995; *Baron-Cohen, Wheelwright*

et al. 2001) entsprach. Außerdem lag unser Verhältnis auch im Rahmen des Verhältnisses, das *Ehlers* und *Gilberg* angaben, nachdem sie ihres an vermutete Asperger-Fälle angepasst hatten (Ehlers and Gillberg 1993).

Neben der WAIS-R enthielt die ausführliche diagnostische Testbatterie ein klinisches Interview anhand der ICD-10-Kriterien, die Erhebung des Autismus Spektrum Quotienten (AQ) (Baron-Cohen, Wheelwright et al. 2001) mit einem kritischen Cut-off-Wert von ≥ 30 , die Durchführung der Subtests 7 und 9 des Leistungsprüfungstests (LPS), des „Trail-Making-Tests“ (TMT; Teil A und B) und des „Reading the mind in the eyes“-Tests (ToM-Eyes). Die ausführliche diagnostische Prozedur beschreibt *David* und Kollegen (David, Gawronski et al. 2007). Diese beinhaltete auch die Durchführung einer kranialen MRT zum Ausschluss von strukturellen Hirnpathologien.

Die gesunden Kontrollpersonen wurden mittels Aushängen in der Universitätsklinik Köln sowie über die Homepage der Neurologischen Klinik rekrutiert. Bei ihnen wurden die Untersuchungen auf zwei Tage aufgeteilt: an einem Tag wurden die motorischen Tests absolviert, am anderen die neuropsychologische Testung mittels des WAIS-R. Außerdem erhielt jeder Proband eine kraniale MRT.

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Universität Köln verabschiedet. Alle Probanden erhielten eine schriftliche Teilnehmerinformation sowie eine ausführliche mündliche Aufklärung und unterschrieben eine Einwilligungserklärung.

2.2.2. Materialien und Durchführung

Es wurde der Purdue Pegboard Test (Lafayette Instrument Company, IN, USA) eingesetzt (siehe Abbildung 1). Dabei mussten die Teilnehmer kleine Metallstifte so schnell wie möglich aus einer Schale einzeln entnehmen und in vertikal angeordnete Löcher stecken. Der Gesamtscore je Hand errechnete sich aus der Summe von Metallstiften, die in drei Durchgängen je 30 Sekunden platziert werden konnten. Der Test wurde mit der rechten und linken Hand durchgeführt.

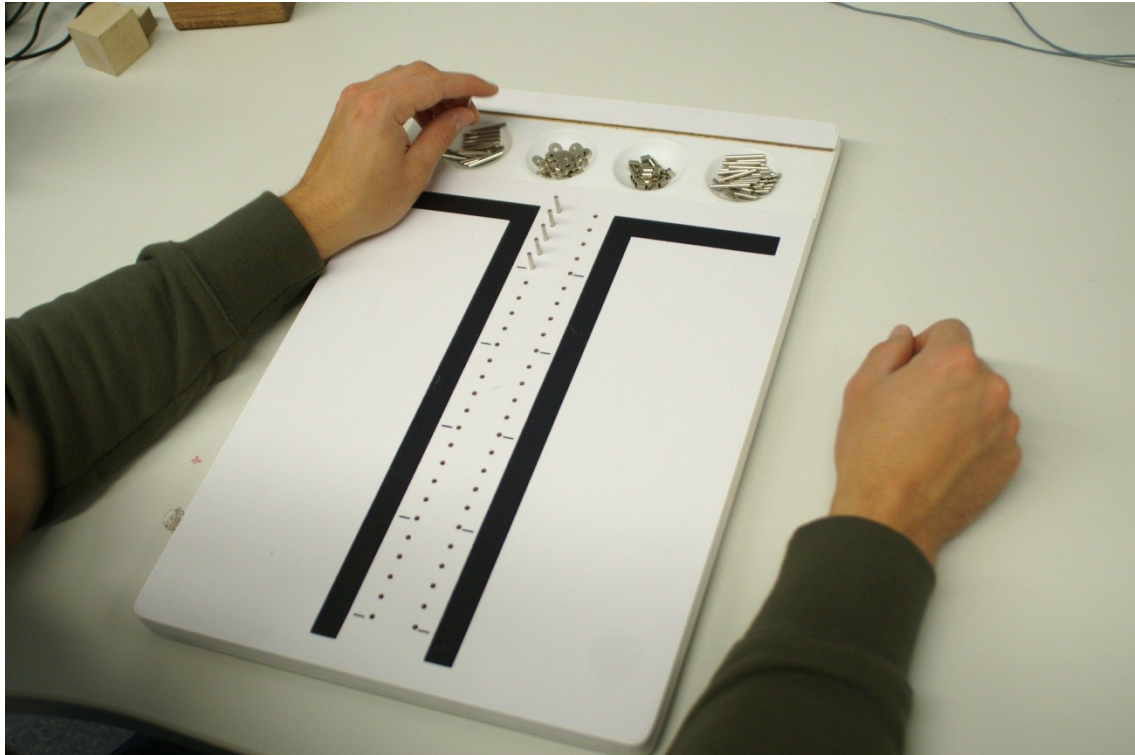


Abbildung 1 – Aufbau des Purdue Pegboard Tests

Die Metallstifte befinden sich am Kopf des Bretts in einer runden Vertiefung und müssen untereinander so schnell wie möglich in dafür vorgestanzte Löcher gesteckt werden. Für jede Hand werden dabei drei Durchgänge à 30 Sekunden durchgeführt. Die Gesamtpunktzahl entspricht der Summe an Pegs aus drei Durchgängen.

2.2.3. Statistische Analyse

Die erhobenen kinematischen Daten aller Einzeluntersuchungen wurden mittels der Software „SPSS Statistics 17.0“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois) statistisch ausgewertet. Eine ANOVA mit **GRUPPE** (Patienten / Gesunde) als Zwischensubjektfaktor und **HAND** (rechte / linke) als Innersubjektfaktor wurde durchgeführt. Anschließend erfolgten zur weiteren Analyse signifikanter Effekte einfache Student's t-Tests. Aufgrund von Ergebnissen aus vorangegangenen Studien (s. o.) durfte angenommen werden, dass Patienten schlechtere Leistungen zeigen als Gesunde. Somit wurde ein einseitiger t-Test angewendet. Bei zwei Patientinnen konnte der Test nicht durchgeführt werden, weil das Testgerät noch nicht vorhanden war. Sie wurden nicht in die Berechnung eingeschlossen.

2.3. Ergebnisse

Demographische Daten

Patienten und gesunde Kontrollprobanden haben sich in keinem der demographischen Parameter, noch beim IQ und Werten zur Händigkeit signifikant unterschieden (Übersicht siehe Tabelle 2).

Purdue Pegboard

Folgende Parameter wurden berechnet:

PegR = Anzahl „Pegs“, rechte Hand, innerhalb von 3 * 30 Sek.

PegL = Anzahl „Pegs“, linke Hand, innerhalb von 3 * 30 Sek.

Die Normalverteilung der Werte war gegeben. Eine ANOVA mit **GRUPPE** (Patienten / Gesunde) als Zwischensubjekteffekt und **HAND** (rechte Hand / linke Hand) als Innersubjektfaktor wurde durchgeführt.

Der Faktor **HAND** hatte einen deutlichen signifikanten Einfluss auf die Leistungen im Pegboard-Test (rechte Hand: 47.9; linke Hand: 44.5); $F_{1,18} = 28.54$; $p < 0.00005$. Die Interaktion **HAND * GRUPPE** zeigte eine Tendenz zur Signifikanz ($F_{1,18} = 3.97$; $p = 0.06$).

Der Einfluss der **GRUPPE** war hochsignifikant. Dabei zeigten die Gesunden mit einer mittleren Leistung von 48.0 Pegs pro 3 * 30 Sekunden erheblich schnellere Leistungen als die Patienten mit 44.4 Pegs ($F_{1,18} = 12.9$; $p < 0.005$; siehe Abbildung 2).

Korrelationsberechnungen zwischen den motorischen Leistungen im Purdue Pegboard Test und neuropsychologischen Daten erbrachten keine signifikanten Zusammenhänge.

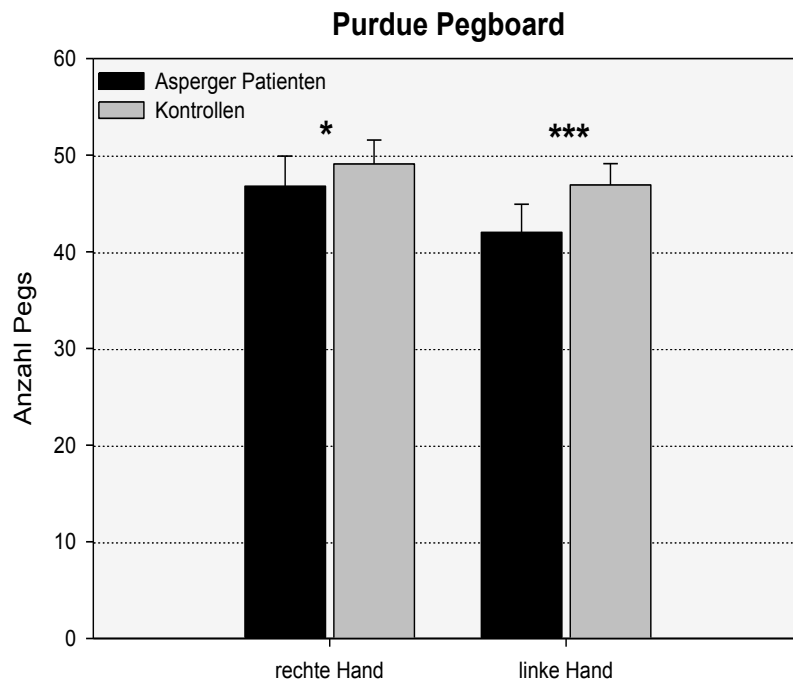


Abbildung 2 – Ergebnisse Purdue Pegboard Test

Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse (= Anzahl Pegs innerhalb von 3 x 30 Sek.) im Purdue Pegboard Test gruppiert nach der verwendeten Hand. Patienten sind insgesamt verlangsamt. Im t-Test ergibt sich für beide Hände ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (* $p < 0.05$; *** $p < 0.0005$).

3. Untersuchung II: Prädiktive Bewegungskontrolle

3.1. Einleitung

Griff- und Lastkraft-Kopplung

Zur Ausführung von koordinierten Bewegungen, die die Manipulation eines Objekts beinhalten, ist eine prädiktive Bewegungskontrolle unerlässlich. Durch das Bewegen eines Objekts entsteht in Abhängigkeit der Richtung zur Gravitation eine bestimmte Last. Diese Last muss durch eine entsprechende Griffkraft abgefangen werden, um das Rutschen des Gegenstands aus der Hand zu verhindern (Übersicht Nowak and Hermsdorfer 2004). *Johansson* und *Westling* konnten zeigen, dass eine Abhängigkeit beim Anheben und Halten eines Objekts zwischen der entstandenen Lastkraft und der aufgebrachten Griffkraft besteht. Die Griffkraft wurde dabei zeitlich annähernd parallel zur Lastkraft erhöht (Johansson and Westling 1984). Diese Feststellung konnte auch insofern erweitert werden, dass die genau getimte Anpassung der Griffkraft allein beim Bewegen eines bereits in der Hand gehaltenen Objekts erfolgt (Flanagan, Tresilian et al. 1993; Flanagan and Wing 1993). Aufgrund der Tatsache, dass das Profil der Griffkraft und der Last nahezu ohne Phasenverschiebung verläuft, kann angenommen werden, dass die Griffkraft bereits im Voraus einer willkürlichen Lastveränderung berechnet wird. Diese Form der Bewegungsregulation wird als prädiktive Kontrolle bezeichnet. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass gesunde Probanden nach Lokalanästhesie der greifenden Finger zwar übermäßige Griffkräfte aufgebracht haben, diese jedoch weiterhin zeitlich präzise mit der Lastkraft abgestimmt war (Nowak, Hermsdorfer et al. 2001). Dies kann als ein weiterer Hinweis angesehen werden, dass hier keine Feedbackmechanismen, sondern vielmehr Feedforward-Signale an der Regulation und am Timing der Griffkraft beteiligt sind.

Selbstgenerierte Gewichtsperturbation in einem Fangversuch

Eine weitere Form der Objektmanipulation mit Generierung von Lastenänderungen stellt das Aufkommen eines Gewichts auf ein anderes Objekt dar. Beispielsweise ändert sich schlagartig das Gesamtgewicht eines Behälters, wenn in diesen hinein ein

Gewicht fallengelassen wird. Prädiktive Kontrollmechanismen sind auch hier nötig, um das Fallenlassen des Behältnisses zu vermeiden.

Dies gelingt, wenn die Person selbst für die Gewichtskollision verantwortlich ist, indem sie ein Gewicht mit der einen Hand in das Behältnis fallen lässt, welches mit der anderen Hand gehalten wird. Im Gegensatz dazu, findet eine Erhöhung der Griffkraft mit einer Verzögerung von etwa 100 ms statt, wenn der Einschlag des Gewichts für die Person unerwartet erfolgt, etwa eine andere Person ein Gewicht in den Behälter fallen lässt. Diese reaktive motorische Antwort wird dann über sensorische Feedback-Mechanismen und lange Nervenbahnen über den cerebralen Cortex initiiert (Johansson and Westling 1988).

Interne und inverse Modelle

Es wird angenommen, dass die Ausbildung einer prädiktiven Bewegungskontrolle auf sogenannten internen neuronalen Repräsentationen bzw. internen Vorwärtsmodellen basiert. Diese können sowohl dynamische Wirkungen eigener Bewegungen als auch Objekteigenschaften sowie die daraus resultierenden sensorischen Feedbackinformationen vorhersehen und in die prädiktiven motorischen Befehle integrieren (Wolpert and Miall 1996; Wolpert, Miall et al. 1998; Nowak, Topka et al. 2007). Zur Vervollständigung sieht dieses Konzept zudem die Existenz eines inversen dynamischen Modells vor. Dieses ist für die Berechnung des motorischen Nervenimpulses anhand der gewünschten Bewegungsbahn verantwortlich. Dabei steht dieses inverse Modell jeweils in engem Zusammenhang mit einem internen Vorwärtsmodell, und zwar nicht nur während eines motorischen Befehls, sondern auch während motorischer Lernvorgänge (Wolpert and Kawato 1998; Kawato 1999). In dieser paarweisen Verbindung fungiert das inverse Modell als Controller und das interne Vorwärtsmodell als Prädiktor. Einer Vielzahl von alltäglichen Objektmanipulationen stehen möglicherweise eine entsprechende Anzahl von Controllern gegenüber, wobei der Prädiktor dem gepaarten Controller die Verantwortung für einen bestimmten Kontext zuteilt (Wolpert, Miall et al. 1998).

Rolle des Kleinhirns

Die beschriebenen Modelle sind hypothetischer Natur, wofür keine eindeutigen Beweise existieren. In welcher Form bzw. nach welchem Modell eine prädiktive Bewegungskontrolle generiert wird, kann somit nicht mit Sicherheit erklärt werden. Es bestehen jedoch teils anschauliche Hinweise, dass das Cerebellum hirnanatomisches Korrelat der prädiktiven Bewegungskontrolle und somit möglicherweise der internen / inversen Modelle darstellt. Diese Annahmen basieren auf funktionellen Hirnuntersuchungen am Menschen, Läsionsstudien und Untersuchungen an Patienten mit zerebellären Erkrankungen sowie auf Einzelzell-Studien an Tieren.

Diedrichsen untersuchte Patienten mit einseitigen und beidseitigen Kleinhirnläsionen anhand einer selbst herbeigeführten Gewichtsveränderung eines gehaltenen Objekts durch die jeweils andere Hand. Antizipatorische Haltungsänderungen waren zwar bei den Patienten intakt, zeigten sich jedoch zeitlich deutlich schlechter abgestimmt als bei Gesunden. Dabei schienen sich die entscheidenden Läsionen ipsilateral zur antizipierenden Bewegung zu befinden (*Diedrichsen* 2004). Nicht nur die zeitliche Abstimmung zwischen Griffkraftentwicklung und Anheben des Objekts, sondern auch unregelmäßige Verläufe und niedrigere Amplituden fanden sich in einer Patientengruppe mit zerebellärer Degeneration (*Muller and Dichgans* 1994).

Auch der gestörte Transfer von gewichtsassozierten Informationen von einer Hand zur anderen bei Patienten mit zerebellärer Degeneration spiegelt eine Beteiligung des Kleinhirns beim Erlernen und Abrufen interner Modelle wider (*Nowak, Hermsdörfer et al.* 2005). Entsprechend den Ergebnissen von *Diedrichsen* zeigten zerebelläre Patienten in mehreren Studien eine gestörte Skalierung der Griffkraft im Verhältnis zur Last, allerdings insofern, dass sich die Griffkraftamplituden übermäßig hoch und unökonomisch darstellten (*Serrien and Wiesendanger* 1999; *Nowak, Hermsdorfer et al.* 2002; *Rost, Nowak et al.* 2005; *Meindl, Schmid et al.* 2012). Obwohl die grundsätzliche Fähigkeit der Feedforward-Kontrolle dabei gegeben war, kann aufgrund der Ergebnisse von *Spraker* angenommen werden, dass die fehlerhafte Kontrolle der Griffkraftskalierung auf entsprechende zerebelläre Schädigungen zurückzuführen sind (*Spraker, Corcos et al.* 2012).

Patienten mit Kleinhirnschädigung wiesen bei einer durch die eine Hand selbstinduzierten Gewichtsänderung eines mit der kontralateralen Hand gehaltenen Objekts eine gestörte Griffkraftskalierung und ein mangelhaftes Timing der Griffkraft auf (Nowak, Hermsdorfer et al. 2004) und in einem Fall einer Patientin mit Kleinhirnagenesie war die prädiktive Griffkraftanpassung erheblich gestört, so dass diese bereits einen eher reaktiven Charakter annahm (Nowak, Timmann et al. 2007).

Funktionelle Hirnuntersuchungen

Hinweise einer zerebellären Beteiligung bei der Speicherung und Aktivierung interner Modelle stammen auch von funktionellen Bildgebungsstudien des Gehirns. *Imamizu* und *Kawato* fanden heraus, dass bei Erlernen der Steuerung eines Cursors mit besonderem Bewegungsverhalten weite Teile des Cerebellums aktiviert waren und sich diese Aktivierungen proportional zum Auftreten von Fehlern verhielten. Nachdem die Probanden die Fehler ausgeglichen hatten, waren nur noch kleine Aktivierungsareale in den zerebellären Hemisphären nachweisbar, die jedoch, so die Autoren, möglicherweise dem erlernten internen Modell für diesen spezifischen Task entsprachen (Imamizu, Miyauchi et al. 2000). Diese Ergebnisse stimmten mit einer früheren PET-Studie überein, die ebenfalls motorisches Lernverhalten bei einer unbekannten motorischen Aufgabe untersuchte. Dabei konnte festgestellt werden, dass nach Abschluss der Trainingseinheiten eine zunehmende Aktivierung der ipsilateralen oberen zerebellären Rinde eintrat und dies möglicherweise die verstärkte Implementierung eines internen Modells widerspiegelte (Shadmehr and Holcomb 1997).

Bursztyn konnte Hinweise liefern, dass objektbezogene interne Modelle im Kleinhirn gespeichert sind und abgerufen werden, wenn diese Objekte bewegt werden, was eine ipsilaterale Aktivierung an fast gleicher Lokalisation wie bei *Shadmehr* induzierte (Bursztyn, Ganesh et al. 2006). Die Speicherung von objektgebundenen internen Modellen im Kleinhirn scheint außerdem durch Befunde bestätigt zu werden, dass ipsilaterale zerebelläre Aktivitäten bei der tatsächlichen Nutzung von Werkzeugen auftreten, diese jedoch viel schwächer sind bzw. nicht erscheinen, wenn die Bewegung ohne Werkzeug durchgeführt bzw. lediglich imaginiert wird (Imazu, Sugio et al. 2007).

Einige Einzelzell-Untersuchungen von Purkinje-Zellen in den Kleinhirnen von Affen geben zusätzlich Hinweise, dass die zerebelläre Beteiligung bei Greifbewegungen abhängig von Gewicht und Oberflächenstruktur eines zu greifenden Objekts ist (Espinoza and Smith 1990; Dugas and Smith 1992). Zellen des Nucleus interpositus waren bei zwei Affen im Rahmen einer prädiktiven als auch reaktiven Griffkraftskalierungen aktiviert (Monzee and Smith 2004). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Kleinhirn bei der somatosensorischen Integration von Objekteigenschaften eine Rolle spielt und diese Informationen in die Bildung interner Modelle einfließen.

Prädiktive Bewegungskontrolle bei ASD

Unserem Wissen nach existieren nur wenige Studien, die prädiktive Kontrollmechanismen von Bewegungen bei Patienten mit ASD untersuchen.

Gowen und Miall untersuchten 12 erwachsene Patienten mit AS anhand mehrerer Motoriktests im Vergleich zu einer alters-, geschlechts- und IQ-angepassten gesunden Kontrollgruppe. Dabei wurden die prädiktive Bewegungskontrolle und Koordination mittels Greifaufgabe (Griff- und Lastkraft-Kopplung) und einer Stand-Balance-Übung überprüft. Sie stellten fest, dass sich die Patienten bei der Kopplung zwischen Greif- und Lastkraft beim Heben eines Objekts nicht wesentlich von Gesunden unterschieden. Es zeigten sich jedoch Gleichgewichtsstörungen im Rahmen der Balance-Aufgaben, die allerdings nicht ausschließlich auf eine gestörte Prädiktion, sondern eher auf eine veränderte Koordination sensorischer Inputs und den entsprechenden motorischen Antworten zurückzuführen sein könnten (Gowen and Miall 2005). Die antizipatorische Hand-Arm-Stabilisierung wurde ebenfalls im Rahmen einer Fang-Aufgabe untersucht. Dabei wurde das Gewicht vom Versuchsleiter fallengelassen. Die Bedingung einer selbstinduzierten Gewichtsänderung (s. u.) wurde nicht überprüft (Gowen and Miall 2005).

Autistische Kinder zeigten Defizite in einer antizipatorischen Gegenbewegung bei selbstinduzierter Lastverringerung. Zwar konnte eine gewisse Prädiktion der Bewegungskontrolle festgestellt werden, jedoch traten die gegenregulierenden Muskelaktivitäten verzögert auf. Es war dadurch ein größerer Einfluss von Feedback-

Informationen als von Vorwärtsmodellen auf die Bewegungssteuerung anzunehmen (Schmitz, Martineau et al. 2003).

Ebenfalls anhand eines Fangversuchs, der auf zerebelläre Funktionen zurückgriff, wurde eine kleine Gruppe von Kindern mit HFA im Vergleich zu gesunden Kindern untersucht. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen von *Schmitz* et al. Auch hier konnten die autistischen Kinder die Gewichtszunahme beim Fangen eines Balles antizipieren und entsprechende prädiktive Muskelaktivierungen anwenden. Außerdem war es ihnen möglich, die Armstabilisierung rasch an unterschiedliche Gewichte des Balles anzupassen. Daraus wurde geschlussfolgert, dass die autistischen Kinder interne Modelle an die variablen Effekte, die der Balleinschlag verursachte, problemlos anpassen konnten (Mostofsky, Bunoski et al. 2004).

Eine weitere Studie derselben Arbeitsgruppe untersuchte die Adaption interner Modelle bei autistischen Kindern anhand einer komplexen visuomotorischen und handmotorischen Aufgabe. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass die Patienten visuelle Störungen durch ein Prisma-Glas und mechanische Störungen durch Bewegungsfehler eines zu steuernden Cursors nach wenigen Versuchen durch Anpassung interner Modelle ausgleichen konnten (Gidley Larson, Bastian et al. 2008).

Hinsichtlich der Auswahl unserer Untersuchungsmethoden, erschien es uns wichtig, Versuche zu verwenden, die sowohl in behavioralen Studien bei Patienten mit Kleinhirnschädigungen als auch in funktionellen Hirnuntersuchungen deutliche Hinweise gegeben haben, dass zerebelläre Ressourcen wesentlich beteiligt sind und dies womöglich auf das Abrufen interner Modelle zurückzuführen ist. Wie oben dargestellt, sind Störungen der Kopplung zwischen Griffkraft und Lastkraft beim Heben von Objekten bei Patienten mit zerebellären Erkrankungen mehrmals repliziert worden. Außerdem konnten *Kawato* und Kollegen als auch *Boecker* und Kollegen zeigen, dass bei dieser Aufgabe ipsilaterale zerebelläre Areale aktiviert sind und einen bedeutenden Beitrag zur Steuerung beitragen (Kawato, Kuroda et al. 2003; Boecker, Lee et al. 2005). Des Weiteren erfüllen auch Versuche, bei denen prädiktive Griffkraftanpassungen durch selbstinduzierte Gewichtsänderungen notwendig sind, diese Voraussetzungen.

3.2. Methoden

3.2.1. Materialien und Durchführung

Die Probanden mussten nach einem zylindrischen und kabellosen Objekt greifen, welches sie dann zwischen Daumen und Fingern einer Hand halten sollten. Das Objekt besaß einen Durchmesser von 9 cm, eine Breite von 3 cm und ein Gewicht von 0,35 kg. Die Griffflächen waren mit einem Sandpapier mittlerer Körnung (Nr. 240) bedeckt. Das Gehäuse an sich war aus Aluminium. Das Messgerät war mit einem Kraftsensor (0 – 80 N, Auflösung 0,1 N) und Beschleunigungssensoren für alle drei Richtungen ausgestattet. Diese waren in der Lage, Beschleunigungen bis $\pm 50 \text{ m/s}^2$ mit einer Präzision von $0,2 \text{ m/s}^2$ zu messen. Der Schwerpunkt des Messinstruments war in der Mitte der Verbindungslinie beider Griffflächen lokalisiert. Die gemessene Griffkräfte und Beschleunigungen wurden mit einer zeitlichen Auflösung von 100 Hz aufgezeichnet und im Gerät auf eine Flash-Disc gespeichert. Die Daten wurden nach jeder Versuchsreihe eines Probanden mittels einer bestimmten Software (GFWin®, Christian Marquardt, München) auf einen PC transferiert und ausgewertet.

Griff- und Lastkraft-Kopplung

Vor der Durchführung der Tests wuschen alle Teilnehmer ihre Hände mit Wasser und Seife und trockneten sie sorgfältig. Der Testraum war gut beleuchtet, die Raumtemperatur wurde während des Versuchsablaufs und auch über alle Probanden auf einem konstanten Niveau gehalten, um Temperatureffekte auszuschließen. Die Probanden setzten sich in aufrechter Haltung auf einen stabilen Stuhl mit Armlehnen. Das Objekt, welches ca. 20 cm von der Tischkante entfernt platziert war, besaß durch einen Standfuß einen sicheren Halt und konnte problemlos abgestellt werden. Den Probanden war es möglich, durch minimale Schulterflexion und Ellenbogenextension das Objekt zu erreichen. Die Teilnehmer wurden angewiesen, von einem definierten Ausgangspunkt nach dem Objekt zu greifen, dieses zwischen Daumen und Zeigefinger zu fassen und ca. 10 cm anzuheben. Zur Orientierung befand sich dahinter eine Markierung in der entsprechenden Höhe. In dieser Höhe sollten sie für 2 bis 3 Sekunden verweilen, bevor das Messgerät wieder abgestellt wurde. Das Heben sollte vor allem durch Elevation im Schultergelenk erfolgen. Als Anhaltspunkt für die

Geschwindigkeit der Bewegung wurde den Probanden das alltägliche Anheben eines Glases zum Trinken gegeben. Eine Versuchsreihe beinhaltete 8 Hebeversuche und wurde jeweils mit der rechten und der linken Hand durchgeführt. Es fand jeweils ein Probeversuch statt.

Selbstgenerierte Gewichtsperturbation

Die Probanden saßen leicht nach vorne gebeugt auf einem Stuhl. Der Ellbogen war auf dem Oberschenkel abgestützt und im 90° Winkel flektiert. Mit der gesamten Hand wurde das Messinstrument gehalten. An dessen Basis war ein zylindrisches längliches Behältnis angebracht (Eigengewicht 150 g), welches auf einer Seite über die gesamte Länge geöffnet und am Boden mit Schaumstoff ausgekleidet war. Ein zylindrisches metallenes Gewicht (200 g) konnte in einer Höhe von 30 cm eingebracht und fallengelassen werden. Das Metallgewicht wurde dabei zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten (Versuchsaufbau siehe Abbildung 3). Die Versuchsdurchführung erfolgte unter zwei verschiedenen Bedingungen:

- (1) Übereinstimmend mit einem prädiktiven Versuchsaufbau, brachten die Probanden selbst mit der kontralateralen Hand das Gewicht in das Behältnis ein und ließen es fallen. Die Augen waren dabei geöffnet („subject drop with eyes open“ = **SDO**)
- (2) Eine weitere prädiktive Bedingung enthielt erneut das selbstinduzierte Fallenlassen des Gewichts durch die Probanden, jedoch mit geschlossenen Augen. Die Hand des Probanden wurde dabei durch den Versuchsleiter an die richtige Position geleitet („subject drop with eyes closed“ = **SDC**)

Bedingung „SDC“ wurde durchgeführt, um zu unterscheiden, inwieweit Probanden auf mögliche motorische Feedforward-Signale zurückgreifen oder ob eine wesentliche Beteiligung einer visuellen Kontrolle zu verzeichnen ist. Außerdem erscheint diese Unterscheidung vor dem Hintergrund sinnvoll, dass *Gowen* und *Miall* bei Asperger-Patienten eine schlechtere Leistung in Motoriktests verzeichneten, die eine visuelle Bewegungskontrolle beinhalteten bzw. ermöglichten (Gowen and Miall 2005).

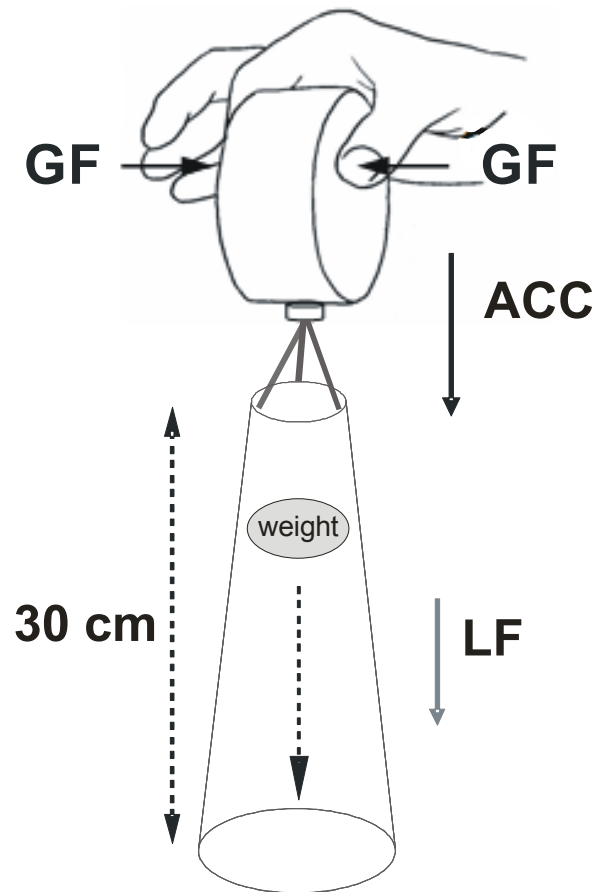


Abbildung 3 – Schematische Darstellung des Fang-Versuches nach Nowak 2006

Am beschriebenen Testobjekt, welches in unserem Versuch entgegen der Darstellung mit der ganzen Hand gehalten wird, ist ein Behälter angebracht. Durch eine Öffnung 30 cm oberhalb des Bodens wird das Gewicht eingebracht und fallengelassen. Das Messgerät zeichnet die Griffkraft (GF) als auch die Beschleunigung des Testobjektes auf (ACC). Aus letzterer lässt sich die Lastkraft (LF) berechnen.

Für jede Kondition wurden 10 Versuche durchgeführt. Vor jeder Bedingung führten die Probanden einen Probeversuch durch bzw. so viele bis der korrekte Ablauf gewährleistet war. Die Reihenfolge der Bedingungen wurde randomisiert. Am Ende der Versuchsreihe wurde die minimale Griffkraft bis zum Abrutschen des Objekts aus der Hand ermittelt („slip force“ = **SF**). Die Probanden wurden dabei angewiesen, den Haltegriff zwischen Daumen und Zeigefinger allmählich zu öffnen bis das Testgerät abrutschte. Der Zeitpunkt des Abrutschens wurde als erste festzustellende negative Beschleunigung des Testgeräts auf der Z-Achse definiert. Die zu diesem Zeitpunkt herrschende Griffkraft stellte die minimale Griffkraft bzw. slip force dar (Nowak, Hermsdorfer et al. 2002).

3.2.2. Statistische Analyse

Griff- und Lastkraft-Kopplung

Die Aufzeichnung der Griff- und Lastkraftverläufe ist in Abbildung 4 dargestellt. Durch die Software GFWin konnten verschiedene Punkte auf den Verläufen markiert werden. Die Zahlen- und Zeitwerte der Markierungen wurden gespeichert und konnten dadurch zu weiteren Berechnungen verwendet werden.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- (1) Maximale Griffkraft (GF_{\max} in N)
- (2) Maximale Rate der Griffkraftzunahme (GFR_{\max} in N/s)
- (3) Maximale Hebebeschleunigung (ACC_{\max} in mm/s^2)
- (4) Verhältnis zwischen maximaler Griffkraft und maximaler Lastkraft (GF/LF)
- (5) Zeit zwischen maximaler Lastkraft und maximaler Griffkraft (entspricht der Phasendifferenz; $\Delta t_{LF_{\max}-GF_{\max}}$ in ms und als $|\Delta t_{LF_{\max}-GF_{\max}}|$ als Betrag in ms)

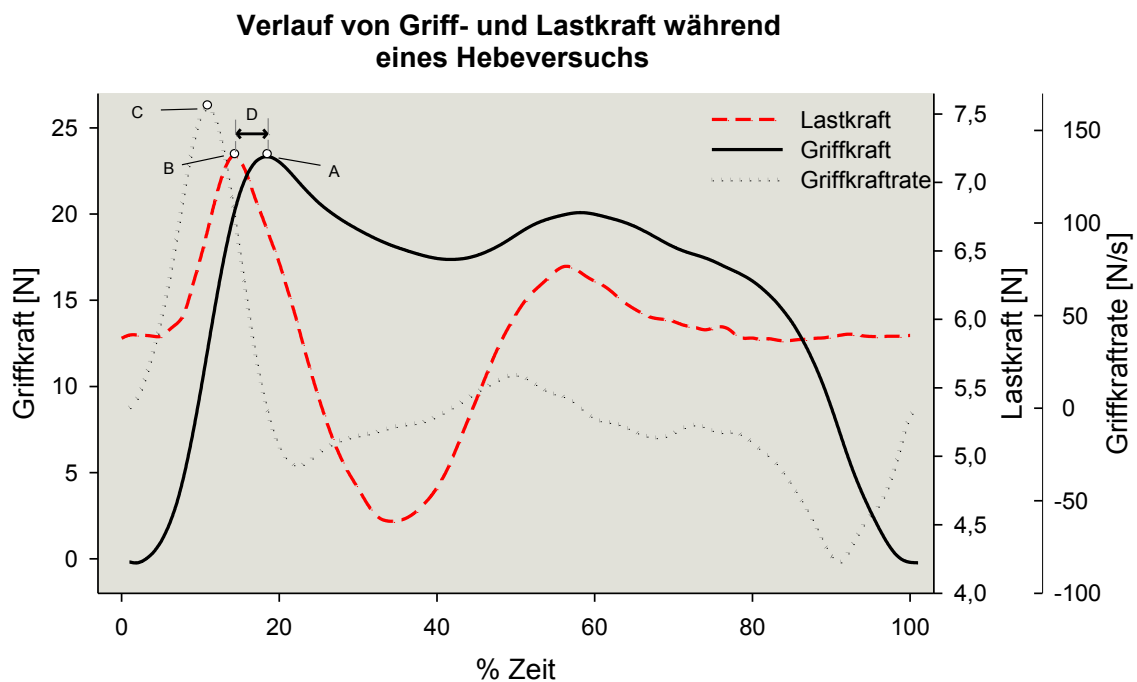


Abbildung 4 – Verlauf von Griff- und Lastkraft während eines Hebeversuchs

Gemittelter Verlauf aus 10 Versuchen einer 26-jährigen Kontrollprobandin, aufgezeichnet als Funktion der relativen Zeit mit ergänzender qualitativer Darstellung der Griffkraft rate (GFR). **A** Maximale Griffkraft (GF_{\max} in N). **B** Maximale Lastkraft (LF_{\max} in N). **C** Maximale Griffkraft rate (GFR_{\max}). **D** Phasenverschiebung zwischen max. GF und maximaler LF ($\Delta t_{LF_{\max}-GF_{\max}}$ in ms).

Die Berechnung des Parameters 5 ist sinnvoll, da über den Parameter 4 (GF/LF) keine Aussage zur zeitlichen Kopplung (Timing) zwischen maximaler Griffkraft und maximaler Lastkraft getroffen werden kann (Vgl. Gowen and Miall 2005; Nowak, Grefkes et al. 2007).

Für jeden Parameter wurden je Proband entsprechend der Anzahl an Versuchswiederholungen 10 Einzelwerte erhoben, welche dann gemittelt wurden. Varianzanalysen für Messwiederholungen (ANOVA) wurden berechnet. Dabei war **HAND** (rechts/links) der Innersubjektfaktor und **GRUPPE** (Patienten/Gesunde) der Zwischensubjekteffekt.

Selbstgenerierte Gewichtsperturbation

Die Verläufe der Griffkraft für die jeweilige Kondition und entsprechende Markierungen sind in Abbildung 5 dargestellt. Die Auswertungsmethode erfolgte wie bereits oben beschrieben mittels GFWin.

Es wurden folgende Parameter ermittelt:

- (1) Griffkraft beim bloßen Halten des Objekts 500 ms vor Gewichtseinschlag (GF_{start} in N)**
- (2) Griffkraft zum Zeitpunkt des Gewichtseinschlags (engl.: „time of impact“ = TOI -> GF_{TOI} in N)**
- (3) Differenz dieser beiden Griffkräfte, entspricht der Griffkraftzunahme innerhalb von 500 ms (GF_{toi} – GF_{start} = GF_{d500} in N)**
- (4) Beginn des Griffkraftanstiegs vor Gewichtseinschlag (onset_{GF} in ms)**

Für den jeweiligen Parameter wurde pro Proband ein Mittelwert aus den 10 Versuchswiederholungen gebildet. Es wurde eine ANOVA mit **HAND** (rechts / links) und **SICHT** (Augen offen / Augen geschlossen) als Innersubjektfaktor und **GRUPPE** (Patienten / Gesunde) als Zwischensubjekteffekt angestellt.

Erneut wurde die SF berechnet (s. o.). In diesem Falle hielten die Probanden das Testobjekt inkl. Behältnis und des darin befindlichen Gewichts in der ganzen Hand und öffneten allmählich diesen Haltegriff bis zum Abrutschen der Apparatur.

Verlauf der Griffkraft im Fangversuch unter einer prädiktiven Kondition

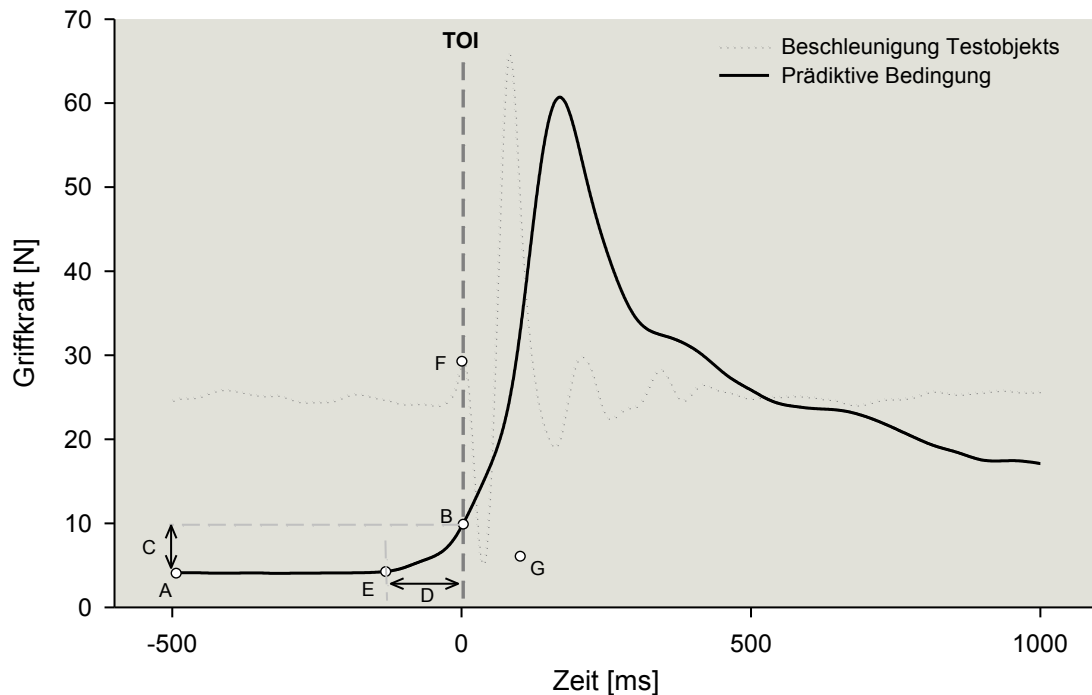


Abbildung 5 – Zeitlicher Verlauf der Griffkraft unter einer prädiktiven Bedingung

Aufzeichnung 500 ms vor bis 1000 ms nach dem Aufschlag des fallengelassenen Gewichts im Behälter („time of impact“; TOI). Beispielhafter Verlauf eines einzigen Versuchs bei einem 33-jährigen Probanden. **A** Griffkraft in der normalen Halteposition (GF_{start}). **B** Griffkraft zum TOI (GF_{TOI}). **C** Differenz der Griffkraft ($GF_{d500} = GF_{start} - GF_{TOI}$). **D** Zeitdifferenz zwischen prädiktivem Griffkraftanstieg und TOI ($onset_{GF}$). **E** Beginn eines prädiktiven Anstiegs der GF. **F** TOI.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Griff- und Lastkraft-Kopplung

Die Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie die Gruppenvergleiche mittels ANOVA können Tabelle 3 entnommen werden.

Die **SF** unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollen. Sie waren jedoch im Mittel für jeweils beide Hände geringer bei den Patienten als in der Kontrollgruppe (links: Patienten: 1.54 ± 0.45 N; Kontrollen: 2.01 ± 0.63 N; $p = 0.06$; rechts: Patienten: 1.56 ± 0.35 N; Kontrollen: 1.81 ± 0.58 N; $p = 0.24$).

Tabelle 3: Parameter der Griff- und Lastkraft-Versuche

Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern für alle Konditionen. Letzte Spalte zeigt das Ergebnis für den Zwischensubjektfaktor **GRUPPE** einer ANOVA mit **HAND** als Innersubjektfaktoren.

Gruppe	Asperger Patienten		Gesunde Kontrollen		ANOVA
Parameter/ Hand	rechts	links	rechts	links	Faktor GRUPPE
max. Griffkraft (N)	12.84 (4.31)	13.94 (5.12)	13.68 (5.19)	12.34 (4.25)	n. s.
max. Griffkraftzunahme (N/s)	62.98 (25.69)	74.26 (27.53)	69.65 (39.93)	68.53 (22.56)	n. s.
max. Beschleunigung (mm/s ²)	11.52 (0.41)	11.82 (0.62)	12.43 (0.89)	12.81 (1.09)	F_{1,20} = 9.73; p < 0.01
Griffkraft-/ Lastkraft-Verhältnis	2.01 (0.68)	2.16 (0.81)	2.03 (0.72)	1.83 (0.65)	n. s.
abs. Phasendifferenz (ΔtLF _{max} -GF _{max})	63.83 (24.33)	70.33 (16.02)	38.57 (12.90)	38.30 (17.48)	F_{1,20} = 18.67; p < 0.0005

Eine ANOVA mit **HAND** (rechts/links) als Innersubjektfaktor und **GRUPPE** (Patienten / Gesunde) als Zwischensubjektfaktor ergab keine signifikanten Zusammenhänge für den Parameter **GF_{max}**. Der Effekt für **GRUPPE** als Zwischensubjektfaktor war nicht signifikant.

Dieselbe Varianzanalyse für den Parameter **GFR_{max}** lieferte ähnliche Ergebnisse. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge und keine Signifikanz für **GRUPPE** als Zwischensubjektfaktor.

Gesunde zeigten eine deutlich höhere Hebebeschleunigung **ACC_{max}** des Gewichts als die Patienten (12.62 mm/s² vs. 11.67 mm/s²). Die ANOVA ergab einen Gruppeneffekt von $F_{1,20} = 9.37$; $p < 0.01$. Auch der Einfluss der Hand war signifikant (rechte Hand: 11.97 mm/s²; linke Hand: 12.31 mm/s²; $F_{1,20} = 5.91$; $p < 0.05$), wohingegen sich keine wesentliche **HAND * GRUPPE** – Interaktion ergab.

Hinsichtlich der prädiktiven Griffkraftkontrolle wurde für den Parameter **GF/LF** eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen berechnet. Wiederum diente der Faktor **HAND** als Innersubjekteffekt sowie **GRUPPE** als Zwischensubjekteffekt. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden.

Beim Betrag der Phasendifferenz $|\Delta t_{LF_{\max}-GF_{\max}}|$ zeigten Gesunde im Mittel bei beiden Händen deutlich geringere absolute Zeiten (38.43 ms) als Patienten (67.08 ms). Der Effekt GRUPPE war dabei hochsignifikant ($F_{1,20} = 18.67$; $p < 0.0003$). Der Einfluss des Faktors HAND war nicht signifikant, genauso wenig wie die Interaktion HAND * GRUPPE (siehe auch Abbildung 6).

Korrelationsanalysen zu neuropsychologischen Parametern sowie zu den Ergebnissen im Purdue Pegboard Test ergaben keine signifikanten Beziehungen untereinander.

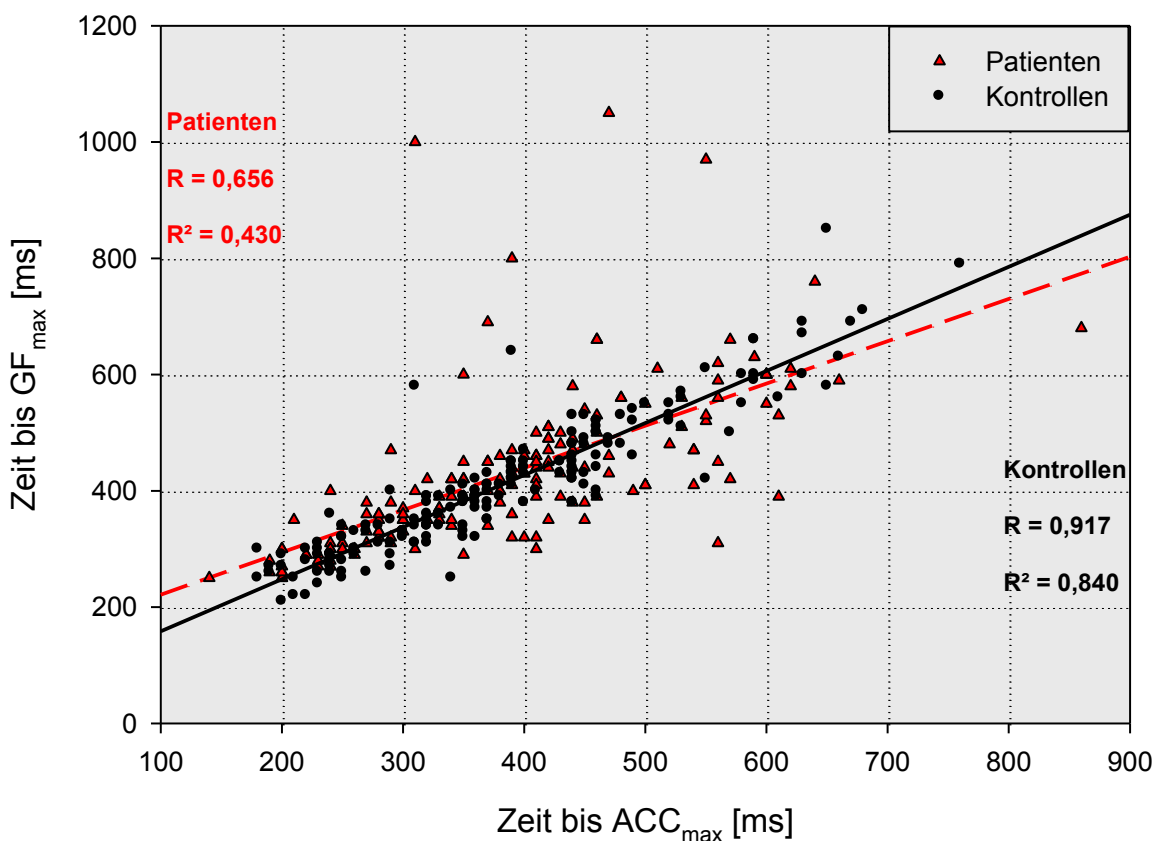


Abbildung 6 – Streudiagramm aus „Zeit bis GF_{max}“ gegen „Zeit bis ACC_{max}“

Die Werte stammen von allen Versuchen der Patienten und der Kontrollen. Diese Darstellung spiegelt die Phasenverschiebung $\Delta t_{LF_{\max}-GF_{\max}}$ wieder. In der Regressionsanalyse diente „Zeit bis ACC_{max}“ als unabhängige, „Zeit bis GF_{max}“ als abhängige Variable. Diese Analyse verdeutlicht die vergrößerte Phasenverschiebung und damit die gestörtere Kopplung zwischen Last- und Griffkraft auf Seiten der Patienten im Vgl. zu Kontrollen. Regressionskoeffizienten R und Bestimmtheitsmaße r^2 für jeweils beide Gruppen sind angegeben.

3.3.2. Selbstgenerierte Gewichtsperturbation

Eine Übersicht aller Parameter ist in Tabelle 4 und grafisch in Abbildung 7 dargestellt.

Patienten und Kontrollen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der **SF**, wobei Patienten erneut für jeweils beide Hände im Mittel geringere Werte aufwiesen (rechts: Patienten: 2.10 ± 0.43 N; Kontrollen: 2.40 ± 0.60 N; $p = 0.19$; links: Patienten: 2.08 ± 0.46 N; Kontrollen: 2.38 ± 0.60 N; $p = 0.21$).

Die ANOVA offenbarte einen signifikanten Effekt bezüglich **GF_{start}** für **GRUPPE**. Kontrollen wiesen dabei im Mittel eine geringere Haltegriffkraft auf als Patienten (6.34 N vs. 7.68 N; $F_{1,20} = 4.87$; $p < 0.05$). Weder der Faktor **HAND** noch **SICHT** noch deren Interaktionen hatten einen signifikanten Einfluss auf **GF_{start}**.

GF_{TOI} war im Mittel zwischen Gesunden und Patienten annähernd gleich (12.04 N vs. 11.48 N; $p = 0.61$). Die ANOVA ergab einen signifikanten Effekt der **HAND**. Im Durchschnitt wurden dabei mit der rechten Hand wesentlich höhere Griffkräfte zur TOI erreicht als mit der linken (12.71 N vs. 10.81 N; $F_{1,20} = 4.42$; $p < 0.05$). Der Faktor **GRUPPE** hatte darauf keinen wesentlichen Einfluss, ebenso wenig wie die Bedingung **SICHT**.

Tabelle 4: Parameter der prädiktiven Fangversuche

Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern für alle Konditionen. Letzte Spalte zeigt das Ergebnis für den Zwischensubjektfaktor **GRUPPE** einer ANOVA mit **HAND** als Innersubjektfaktoren.

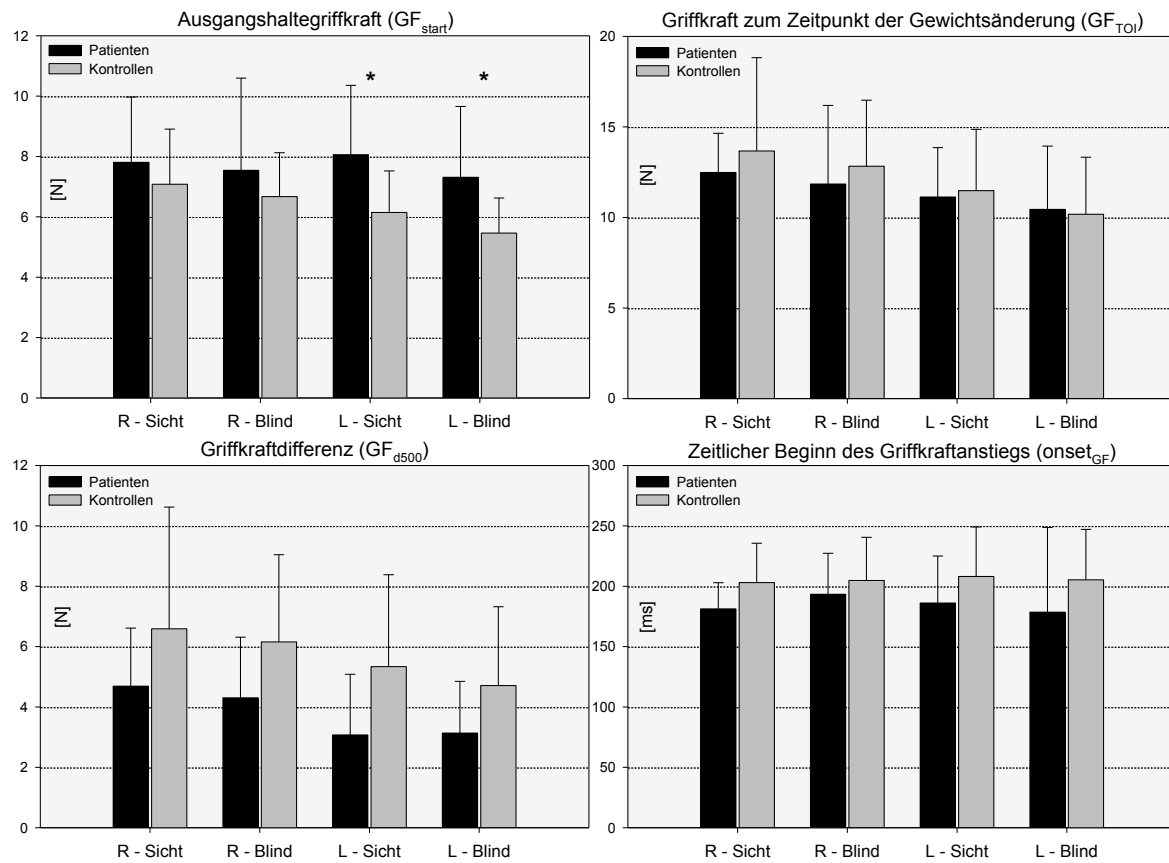
Gruppe	Asperger Patienten				Gesunde Kontrollen				ANOVA
Hand	rechts		links		rechts		links		Faktor GRUPPE
Parameter/Sicht	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Faktor GRUPPE
GF_{start} [N]	7.80 (2.16)	7.54 (3.05)	8.06 (2.30)	7.31 (2.35)	7.08 (1.82)	6.67 (1.45)	6.14 (1.38)	5.46 (1.16)	F_{1,20} = 4.87 p < 0.05
GF_{TOI} [N]	12.48 (2.16)	11.84 (4.34)	11.13 (2.73)	10.44 (3.49)	13.67 (5.15)	12.83 (3.65)	11.48 (3.38)	10.17 (3.15)	n. s.
GF_{d500} [N]	4.69 (1.92)	4.30 (2.01)	3.07 (2.01)	3.14 (1.71)	6.59 (4.03)	6.16 (2.89)	5.34 (3.05)	4.71 (2.61)	F_{1,20} = 5.85; p < 0.05
onset_{GF} [ms]	181 (22)	193 (34)	186 (39)	179 (70)	203 (33)	205 (36)	208 (41)	205 (42)	n. s.

Obwohl Kontrollen eine signifikant geringere GF_{start} aufwiesen, erreichten sie durchschnittlich eine annähernd so hohe GF_{TOI} . Die ANOVA für den Parameter GF_{d500} ergab folglich einen signifikanten Einfluss des Zwischensubjekteffekts **GRUPPE**. Die Kontrollgruppe zeigte einen Griffkraftanstieg innerhalb der 500 ms vor TOI von durchschnittlich 5.70 N, wohingegen Patienten lediglich einen Griffkraftanstieg von 3.80 N aufwiesen ($F_{1,20} = 5.85$; $p < 0.05$). Die Probanden zeigten im Mittel wiederum eine höhere GF_{d500} mit der rechten als mit der linken Hand (5.44 N vs. 4.06 N; $F_{1,20} = 4.43$; $p < 0.05$). Daraus ergibt sich, dass Patienten entweder später mit dem prädiktiven Griffkraftanstieg beginnen und / oder eine geringere Rate der Griffkraftzunahme (GFR) aufweisen.

In der Tat begannen Patienten im Mittel 184.81 ms vor Gewichtsaufschlag (= **onset_{GF}**) mit der Zunahme der Griffkraft. Im Vergleich dazu erhöhten gesunde Kontrollen die Griffkraft bereits durchschnittlich 205.31 ms vor TOI. Der Unterschied erreichte in der beschriebenen ANOVA jedoch keine Signifikanz ($F_{1,20} = 2.52$; $p = 0.13$). Es konnten außerdem keine signifikanten Einflüsse der Faktoren **HAND** oder **SICHT** und keine bedeutenden Interaktionen untereinander festgestellt werden. Das Ergebnis zeigt, dass in beiden Gruppen ein prädiktiver Griffkraftanstieg zu verzeichnen war. Keiner der Probanden wies einen reaktiven Verlauf der Griffkraft auf.

Die Post-hoc-Untersuchung der GFR zeigte im Mittel eine deutliche Differenz zwischen Kontrollen und Patienten (75.25 N/s vs. 53.13 N/s; $F_{1,20} = 2.70$; $p = 0.12$), so dass schließlich davon ausgegangen werden kann, dass die geringere GF_{d500} auf Seiten der Patienten sowohl aus der späteren Griffkraftzunahme als auch aus der geringeren Griffkrafrate resultiert.

Signifikante Korrelationen zu neuropsychologischen Parametern sowie zu den Ergebnissen im Purdue Pegboard Test konnten nicht festgestellt werden.

**Abbildung 7 – Parameter des Fangversuchs**

Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameters GF_{start} , GF_{d500} , GF_{TOI} und $onset_{GF}$ gruppiert nach der Bedingung. R = rechte Hand; L = linke Hand; Sicht = Augen offen; Blind = Augen geschlossen. Signifikante Unterschiede sind markiert (* $p < 0.05$).

4. Untersuchung III: Greifversuch

4.1. Einleitung

Nach Objekten zu greifen, diese zu fassen und auf diverse Arten zu manipulieren, gehört zu einer der häufigsten motorischen Aufgaben, denen wir tagtäglich begegnen. Dabei ist es wichtig, eine adäquate Geschwindigkeit zu wählen sowie die Fingeröffnung zeitlich mit dem Armtransport abzustimmen und deren Weite an das entsprechende zu fassende Objekt anzugleichen. Nur so kann ein flüssiger, schneller und sicherer Bewegungsablauf gewährleistet werden. Grundsätzlich kann man eine solche Bewegung in zwei Komponenten aufteilen: (1) den Handtransport, welcher vor allem durch Bewegungen im Schulter-, Ellenbogen- und bedingt auch im Handgelenk gesteuert wird sowie (2) den Fingergriff, der je nach Objektgröße, Objektoberfläche und der gewünschten Präzision in der Regel durch Daumen und Zeigefinger (Präzisionsgriff) bzw. Daumen und restliche Finger gebildet wird (Übersicht Jeannerod, Paulignan et al. 1998).

Das Zusammenspiel der beiden Bewegungskomponenten wurde in zahlreichen Studien untersucht. Gesunde Probanden zeigen dabei eine hohe Konsistenz bestimmter Orientierungspunkte der Bewegungsabfolge, gemessen am zeitlichen Auftreten solcher Punkte relativ zur Gesamtdauer der Bewegung. Während des Handtransports findet eine sukzessive Zunahme der Fingeröffnung bis zu einem bestimmten Zeitpunkt statt, der als „Zeitpunkt der maximalen Fingeröffnung“ bezeichnet wird. Diese maximale Fingeröffnung ist in der Regel nach ca. 70 % der Gesamtbewegungsdauer (entspricht der Zeit von Beginn des Handtransports bis Objektkontakt) erreicht (Jeannerod 1984). Die maximale Fingeröffnung steht außerdem in enger Abhängigkeit zur Geschwindigkeit des Handtransports. Diese findet bei Gesunden gleichbleibend nach Erreichen der stärksten Abbremsung des Handtransports statt (Jeannerod 1984). Ein Befund, der selbst nach einer Störung der Bewegung durch plötzliche Veränderung der Objektposition weiterhin zutrifft (Paulignan, MacKenzie et al. 1991). Neben den eben genannten Befunden, sprechen weitere Erkenntnisse für eine Assoziation der beiden Bewegungsabläufe. So resultiert die Veränderung des Handtransports, beispielsweise durch Variation der Distanz des zu greifenden Objekts, ebenso in einer

veränderten Fingeröffnung (Paulignan, MacKenzie et al. 1991). Andersherum führt die Beeinflussung der Fingeröffnung durch verschiedene Objektgrößen zu einer Veränderung des Handtransports (Marteniuk, Leavitt et al. 1990; Gentilucci, Castiello et al. 1991). Auch wenn diese Befunde eine zeitliche Kopplung der beiden Bewegungskomponenten widerspiegeln, ist es doch weitgehend unklar, inwieweit diese gemeinsam geplant werden bzw. miteinander kommunizieren und welche neuronalen Abläufe dabei eine Rolle spielen.

Rolle des Kleinhirns – Läsionsstudien und funktionelle Hirnuntersuchungen

Antworten auf die Frage, inwieweit das Kleinhirn an der Kontrolle von Greifbewegungen beteiligt ist, können, zumindest ansatzweise, funktionelle Hirnuntersuchungen, Läsionsstudien und Untersuchungen an Tieren geben.

Mittels voxel-basierter Läsions-Symptom-Analysen (engl.: „voxel based lesion symptom mapping“, VLSM) konnten *Küper et al.* zeigen, dass sowohl Läsionen der superioren (Lobules IV, V, VI) als auch der inferioren (Lobules VII, VII) Kleinhirnrinde bei der Ausführung von Greifbewegungen in erster Linie zu Störungen des Handtransports führen (Küper, Brandauer et al. 2011). Im Vergleich zu Gesunden zeigen Patienten mit zerebellären Läsionen generell eine verlangsamte Ausführung von Greifbewegungen und eine erhöhte Variabilität hinsichtlich des Zusammenspiels zwischen Handtransport und Fingergriffformation. Sie weisen außerdem eine Dysmetrie in Form einer vergrößerten Fingeröffnung auf (Rand, Shimansky et al. 2000; Zackowski, Thach et al. 2002). Vereinbar mit der Studie von *Küper et al.* sind auch die bereits oben erwähnten Ergebnisse einer VBM-Korrelations-Studie an gesunden Jugendlichen von *Kühn, Romanowksi et al.* im Rahmen eines Pegboard-Tests (Kuhn, Romanowski et al. 2012). Diese motorische Aufgabe basiert ebenfalls auf Greifbewegungen, deren Ausführungsgeschwindigkeit und Kontrolle in dieser Untersuchung positiv mit dem Volumen der grauen Substanz des Lobulus VI des lateralen Cerebellums korrelierten.

Bastian und Tach konnten zeigen, dass Läsionen des lateralen Kleinhirns mit Einbezug des Nucleus dentatus zu erheblichen Störungen sowohl der Greifbewegung als auch der Formierung des Präzisionsgriffs durch Daumen und Zeigefinger führen können

(Bastian and Thach 1995). Unter anderem wiesen die zerebellären Patienten eine „Desynchronisation“ zwischen den Bewegungen des Daumens und denen des Zeigefingers bei der Durchführung eines Präzisionsgriffs auf, woraus eine zeitlich versetzte Berührung des zu greifenden Objekts resultierte (Bastian and Thach 1995).

Funktionelle Hirnuntersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie zeigen einen Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses (engl.: regional cerebral blood flow, rCBF) in mehreren mit motorischen Signalen in Verbindung gebrachten Hirnarealen: der prämotorische und motorische, das ventrale supplementäre motorische Areal (engl: supplementary motor area, SMA), der Gyrus cinguli, der superiore parietale und der dorsale occipitale Cortex der kontralateralen Seite sowie das bilaterale Cerebellum (Grafton, Fagg et al. 1996). Zwar waren die Aktivierungen der Greifbewegungen wenig spezifisch, was sich an der fehlenden Signifikanz im Vergleich zu einer Kontrollkondition in Form einer einfachen Zeigebewegung widerspiegelte, jedoch konnte ein signifikanter negativer Zusammenhang des Anstiegs des rCBF zur Dauer der Greifbewegung in mehreren Hirnarealen festgestellt werden, unter anderem beidseits im anterioren Cerebellum (Grafton, Fagg et al. 1996).

Ähnliche Aktivierungsmuster fanden sich bei Gesunden, die nach verschiedenen Objekten griffen und dabei unterschiedliche Grifftechniken anwendeten (Rizzolatti, Fadiga et al. 1996).

Gesunde Probanden zeigten außerdem in einer fMRT-Untersuchung bei Ausführungen einer Greifbewegung mit Formierung eines Präzisionsgriffs stärkere Aktivierungen im ipsilateralen Cerebellum als bei einer einfachen Zielbewegung ohne Formierung eines Griffs (Begliomini, Wall et al. 2007).

Zuletzt konnten auch Tierstudien vielfach zeigen, dass der Kleinhirncortex sowie die Kleinhirnkerne in der Bewegungskontrolle einer Greifbewegung eine wichtige Rolle spielen. Purkinje-Zellen in der Kleinhirnrinde zeigen unterschiedliche Aktivierungsmuster bei Primaten. Einfache „Spike“-Entladungen spiegeln dabei wohl eine Integration und Kontrolle der Richtung und Geschwindigkeit einer Armbewegung wider (Coltz, Johnson et al. 1999).

4.2. Methoden

4.2.1. Materialien und Durchführung

Die Probanden saßen während des Versuchs auf einem bequemen Stuhl vor einem Tisch. Sie platzierten die ausführende Hand so, dass sich die zusammengeführten Fingerspitzen von Daumen und Zeigefinger auf dem markierten Startpunkt und somit nebeneinander auf der Horizontalebene befanden. Der Unterarm befand sich dabei in einer neutralen Position zwischen Pronation und Supination, so dass eine rotierende Bewegung der Hand nicht nötig war, um die Würfel in der erforderlichen Art und Weise zu ergreifen. In den zwei verschiedenen Konditionen wurde entweder (1) ein großer hölzerner Würfel mit 4 cm Kantenlänge oder (2) ein kleiner hölzerner Würfel mit 2 cm Kantenlänge in einer Entfernung von 30 cm vom Startpunkt auf der Fortsetzung der Geraden des Unterarms positioniert. Die zwei Konditionen wurden hintereinander durchgeführt. Die Probanden wurden angewiesen, in einer zügigen, jedoch für sie komfortablen Geschwindigkeit nach dem Würfel zu greifen, ihn ca. 10 cm anzuheben, in dieser Position wenige Sekunden zu verharren und den Würfel anschließend wieder auf den Tisch abzustellen und in die Ausgangsposition zurückzukehren. Der Griff sollte dabei ein Präzisionsgriff, welcher durch Daumen und Zeigefinger gebildet wird, sein. Die Bewegungsabfolge wurde für jede Kondition 10-mal durchgeführt, wobei die Probanden nach jeder Bewegungsabfolge mit ihrer Hand in der oben beschriebenen Ausgangsposition einen kurzen Moment verweilten. Es wurde zuerst die dominante rechte, anschließend die linke Hand der Probanden getestet.

Zur Aufzeichnung der kinematischen Eigenschaften der Greifbewegungen wurde das Ultraschall-Messsystem CMS 20S (Zebris, Isny, Deutschland) verwendet. Das System basiert auf der kontinuierlichen akustischen Registrierung der Signale dreier ultraschallemitterender Bewegungsmarker über drei räumlich getrennte Mikrophone (Sensoren), die stabil über ein Stativ im Raum befestigt sind. Durch unterschiedliche Entfernungen zu den Mikrofonen entstehen Laufzeitdifferenzen zwischen den Markern, worüber sich schließlich die genaue Position jedes Bewegungsmarkers im dreidimensionalen Raum sowie die Geschwindigkeit und Beschleunigung der Marker berechnen lassen. Dabei bezog sich die X-Achse der Bewegungsmarker auf die medio-laterale, die Y-Achse auf die antero-posteriore und die Z-Achse auf die vertikale

Bewegungsrichtung. Die maximale zeitliche Auflösung des Systems bei einer maximalen räumlichen Auflösung von 0,1 mm betrug 200 Hz (Summenabtastrate). Bei einer Verwendung von 3 Bewegungsmarkern ergibt sich daher eine maximale Abtastrate von 66 Hz pro Marker. Alle registrierten Bewegungen wurden über eine Basiseinheit des Bewegungs-Messsystems an einem Computer übertragen und über das Programm Zebris WinData (Zebris, Isny, Deutschland) graphisch in einem Koordinatensystem dargestellt sowie für die Offline-Analyse gespeichert. Die drei Bewegungssensoren wurden an der Hand des jeweiligen Probanden durch doppelseitige Kleberinge befestigt. Ein Sensor wurde am Processus styloideus radii angebracht, um den Handtransport zu messen. Die beiden anderen Sensoren wurden auf dem Fingernagel des Zeigefingers und an der medialen Seite der Daumenspitze festgeklebt, um das Öffnen und Schließen der Finger beim Greifen registrieren zu können. Die Kabel der Sensoren wurden durch Klettbinden am Arm des Probanden fixiert, um die Bewegungsausführung nicht zu behindern. Die verwendeten Bewegungsmarker besaßen nur einen Durchmesser von 10 mm, eine Höhe von 5 mm sowie ein Gewicht von 1 g, so dass sie sich gut an den Händen der Probanden befestigen ließen und eine natürliche Bewegungsausführung gewährleisteten. Der Abstrahlwinkel der Bewegungsmarker betrug ca. $\pm 60^\circ$, wodurch auch bei nicht direkt auf die Mikrophone gerichteten Markern eine genaue Erfassung des Ultraschallsignals gewährleistet wurde.

4.2.2. Statistische Analyse

Die Auswertung der dreidimensionalen Positionsdaten der drei Marker erfolgte mit der Software 3DAWin (3-dimensionale Bewegungsanalyse Version 1.20, Medcom, München, Marquardt, 1996). Es kann durch die X-, Y- und Z-Koordinaten von bis zu 3 Bewegungsmarkern Weglänge und Winkel sowie daraus durch mathematische Ableitungen Geschwindigkeiten und Beschleunigungen sowie weitere geometrische und kinematische Parameter berechnen. Die Verläufe der gewünschten Bewegungsparameter sowie die Positionen der Marker in jeder Ebene lassen sich durch die Software berechnen und graphisch darstellen, wodurch gewünschte Werte

eines Bewegungsablaufs gezielt markiert, gespeichert und zur weiteren statistischen Analyse verwendet werden können.

Von jeder Greifbewegung wurden der Handtransport zum Objekt und die Formierung des Präzisionsgriffs bis zum Ergreifen des Objekts analysiert. Folgende Parameter waren dabei von Interesse und wurden berechnet:

- (1) Maximale Geschwindigkeit des Handtransports (in mm/s)**
- (2) Relative Zeit bis zur maximalen Geschwindigkeit des Handtransports (in %)**
- (3) Maximale Höhe der Hand beim Handtransport auf der Sagittalachse (in mm)**
- (4) Relative Zeit bis zur maximalen Höhe des Handtransports (in %)**
- (5) Maximale Fingeröffnung zwischen Daumen und Zeigefinger (in mm)**
- (6) Maximale Geschwindigkeit der Fingeröffnung (in mm/s)**
- (7) Relative Zeit bis zur maximalen Fingeröffnung (in %)**

Beispielhafte Verlaufskurven mit den entsprechenden Parametern sind in Abbildung 8 dargestellt. Die prozentualen Zeitangaben orientieren sich relativ an der Gesamtdauer der jeweiligen Greifbewegung. Diese ist als Zeit zwischen dem Beginn und der minimalen Handgelenksgeschwindigkeit beim Ergreifen des Objektes definiert (siehe Abbildung 8).

Die Parameter 1 bis 4 beziehen sich auf den Handtransport und spiegeln damit Funktionen proximaler Muskeln des Arms und der Schulter wieder, während die Parameter 5 und 6 die Formierung des Präzisionsgriffs und somit die Ausführungen distaler Muskelgruppen des Unterarms und der Finger repräsentieren. Die relative Zeit bis zur maximalen Fingeröffnung (Parameter 7) misst die zeitliche Kopplung der beiden Komponenten einer Greifbewegung, Handtransport und Formierung des Fingergriffs.

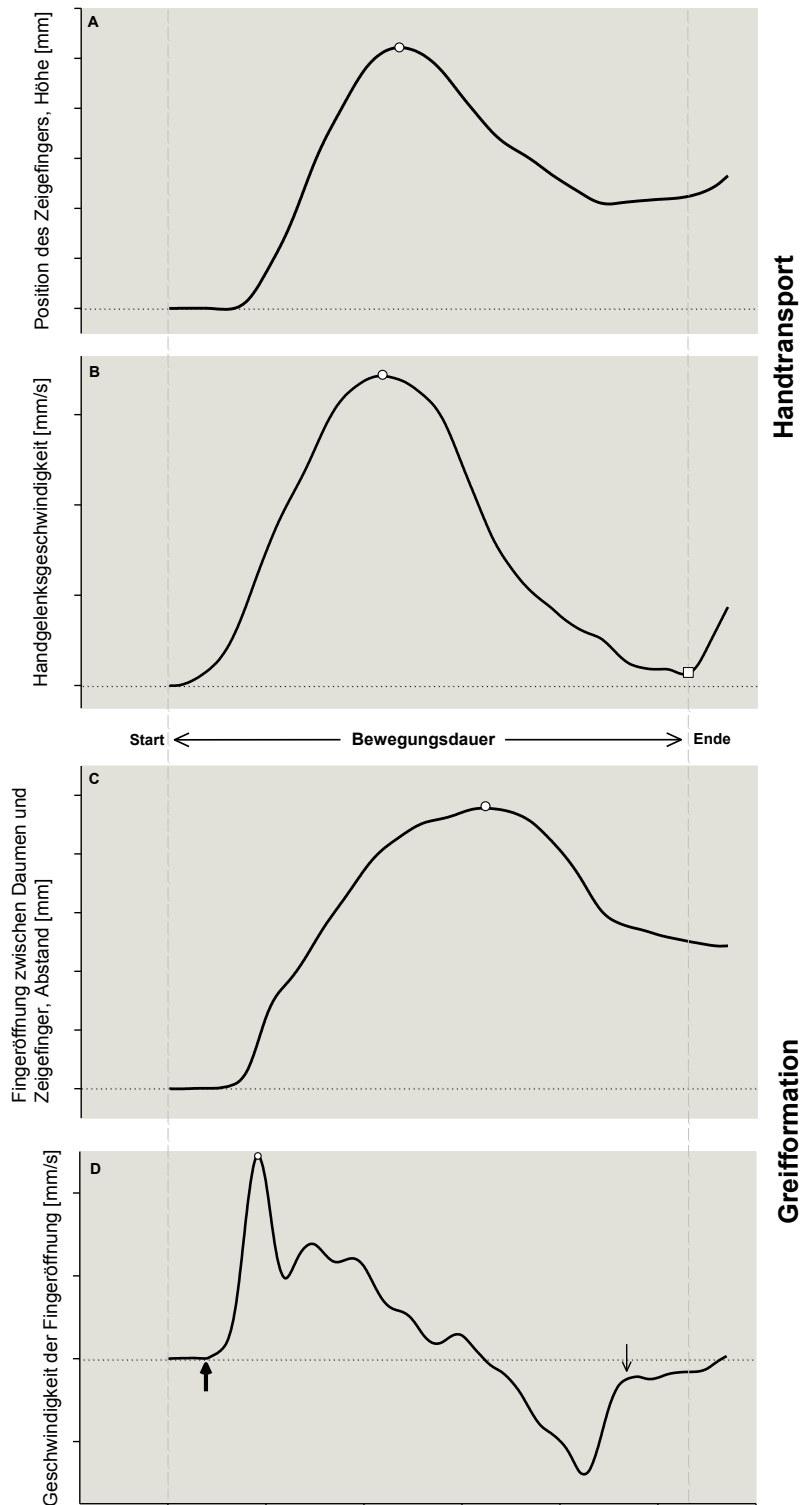


Abbildung 8 – Exemplarische Verläufe der Parameter der Greifversuche

Bewegungsparameter eines 33-jährigen Probanden einer einzigen Greifbewegung. Beispielhaft und qualitativ aufgezeichnet gegenüber der absoluten Zeit. A-B zeigen Parameter des Handtransports, C-D präsentieren Parameter der Greifformation zwischen Zeigefinger und Daumen. Der Beginn und das Ende einer Bewegung sind bestimmt durch den Anfang und das Minimum der Bewegungsgeschwindigkeit des Handgelenks und werden durch die vertikale, gestrichelte Linie verdeutlicht. Kreise indizieren das Maximum des jeweiligen Parameters (A-D), das Quadrat das definierte Bewegungsende (B). Fette Pfeile markieren den Beginn der Greifformation, dünne Pfeile repräsentieren den ersten Kontakt mit dem zu ergreifenden Objekt (D).

Für jeden Parameter wurde pro Proband gemäß der Anzahl der Versuchswiederholungen aus 10 Einzelwerten ein Mittelwert gebildet. Für die weitere statistische Analyse wurde wiederum das Programm SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, Illinois) verwendet. Zunächst wurde überprüft, dass die Parameter normalverteilt sind und unter ihnen Varianzhomogenität herrscht. Unter diesen Voraussetzungen konnte eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen („repeated measures analysis of variance“, ANOVA) durchgeführt werden. Die ANOVA wurde gemäß eines $2 \times 2 \times 2$ faktoriellen Designs mit **HAND** (rechts / links) und **OBJEKT** (großer Würfel / kleiner Würfel) als Innersubjektvariablen und **GRUPPE** (Patienten / Gesunde) als Zwischensubjekteffekt durchgeführt. Signifikante Effekte wurden mittels Student's t-Test weiter untersucht. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde dabei als signifikant erachtet. Spearman's Korrelationstests wurden verwendet, um Ergebnisse der anderen motorischen und der neuropsychologischen Untersuchungen mit denen der Greifbewegungsanalysen zu vergleichen.

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Effekte der „Objektgröße“

Handtransport

Der Wechsel der Objektgrößen führte sowohl zu Veränderungen des Handtransports als auch der Griffformation.

Die **maximale Handgeschwindigkeit** erreichte beim Greifen nach dem kleinen Würfel überraschenderweise einen höheren Wert als beim Greifen nach dem großen Würfel. Dies trifft sowohl bei den Gesunden (741,27 mm/s vs. 705,23 mm/s) als auch bei den Patienten (650,18 mm/s vs. 625,23 mm/s) zu; $F_{1,20} = 57,58$; $p < 0.001$.

Die **maximale Handgeschwindigkeit** wurde bei Gesunden nach 38.24 % und bei Patienten nach 39.31 % der Gesamtbewegung erreicht. Wiederum hatte der Faktor **OBJEKT** einen signifikanten Innersubjekteffekt auf die relative Zeit bis zum Erreichen der maximalen Handgeschwindigkeit. Diese wurde beim großen Würfel nach

39.36 %, beim kleinen Würfel hingegen bereits nach 38.19 % relativ zur Gesamtbewegungsdauer erzielt; $F_{1,20} = 4.83$; $P < 0.05$.

Auf die **maximale Bewegungshöhe der Hand** zeigten sich ein signifikanter Einfluss des Faktors **OBJEKT** ($F_{1,20} = 10.41$; $p < 0.005$) und eine signifikante **HAND * OBJEKT** - Interaktion ($F_{1,20} = 4.70$; $p < 0.05$). Erwartungsgemäß war dabei die Position der Hand beim Greifen nach dem großen Würfel an ihrem maximalsten Punkt höher als beim Transport zum kleinen Würfel (86.99 mm vs. 80.09 mm). Aus der weiteren Untersuchung der festgestellten **HAND * OBJEKT** - Interaktion kann gefolgert werden, dass der Objekt-Effekt durch die rechte Hand verstärkt und durch die linke Hand verringert wurde.

Auf die **relative Zeit bis zum Erreichen der maximalen Höhe** besaß der Hauptfaktor **OBJEKT** ebenfalls einen signifikanten Einfluss; $F_{1,20} = 37.07$; $p < 0.001$. Beim Greifen nach dem großen Würfel wurde die maximale Bewegungshöhe nach 45.60 %, beim Greifen nach dem kleinen Würfel nach 41.32 % erreicht.

Griffformation

Die ANOVA offenbarte, dass ein signifikanter Effekt des Faktors **OBJEKT** vorliegt; $F_{1,20} = 926.25$; $p < 0.001$. Erwartungsgemäß war die **maximale Fingeröffnung** beim Ergreifen des großen Würfels entsprechend größer als beim Ergreifen des kleinen Würfels. Die Varianzanalyse ergab zudem eine signifikante **HAND * OBJEKT** - Interaktion; $F_{1,20} = 5.57$; $p < 0.05$. Diese zeigt sich in einer größeren Fingeröffnung beim Greifen nach dem großen Objekt mit der linken als mit der rechten Hand (56.79 mm vs. 54.03 mm), wenngleich diesbezüglich beim kleinen Würfel kein wesentlicher Unterschied bestand (rechts: 33.77 mm; links: 33.82 mm).

Eine ANOVA hinsichtlich der **maximalen Fingeröffnungsgeschwindigkeit** ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors **OBJEKT** ($F_{1,20} = 75.16$; $p < 0.001$). Es konnte dabei gezeigt werden, dass die Fingeröffnungsgeschwindigkeit beim Ergreifen des großen Würfels mit 235.96 mm/s deutlich höher war als beim Ergreifen des kleinen Würfels mit 166.99 mm/s.

Koppelung zwischen Handtransport und Griffformation

Der Faktor **OBJEKT** hatte keinen signifikanten Effekt auf den Parameter **relative Zeit bis zur maximalen Fingeröffnung**. Im Mittel lag dieser Wert für beide Gruppen bei 72.53 % (großer Würfel) und 72.71 % (kleiner Würfel) der Gesamtbewegungsdauer.

4.3.2. Effekte der „Hand“

Handtransport

Es ergaben sich keine signifikanten Effekte des Faktors **HAND** auf Parameter des Handtransports. Interaktionen mit dem weiteren Hauptfaktor **OBJEKT** wurden bereits oben beschrieben.

Bei der **relativen Zeit bis zur maximalen Höhe des Handtransports** ergab sich eine Tendenz zur Signifikanz der Interaktion **HAND * GRUPPE**; $F_{1,20} = 3.65$; $p = 0.07$. Diese kann damit erklärt werden, dass die Verwendung der rechten Hand den signifikanten Gesamt-Gruppenunterschied (Patienten: 46.18 %; Kontrollen: 40.74 %; $F_{1,20} = 6.47$; $p < 0.05$) deutlich mehr bewirkt als die Verwendung der linken Hand (Patienten: links: 46.10 %, rechts: 46.30 %; Kontrollen: links: 42.22 %, rechts 39.26%).

Griffformation

Der Faktor **HAND** hatte keine signifikanten Effekte auf den Parameter der **maximalen Fingeröffnung** zwischen Daumen und Zeigefinger. Eine signifikante Interaktion zwischen **HAND** und **OBJEKT** wurde festgestellt (s. o.).

Hingegen besaß der Faktor **HAND** einen signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Fingeröffnung ($F_{1,20} = 7.67$; $p < 0.05$). Der Mittelwert der Versuche mit der rechten Hand lag bei 188.29 mm, mit der linken Hand bei 214.66 mm.

Kopplung zwischen Handtransport und Griffformation

Es zeigte sich kein entscheidender Einfluss des Faktors **HAND** und keine signifikanten Interaktionen des Faktors **HAND** mit **GRUPPE** oder mit **OBJEKT** im Zusammenhang mit der **relativen Zeit bis zur maximalen Fingeröffnung**.

4.3.3. Gruppeneffekte

Die Effekte der Gruppe wurden ebenfalls anhand der oben beschriebenen ANOVA untersucht und waren aufgrund der Hypothese von besonderer Bedeutung. Es konnten signifikante Gruppenunterschiede für mehrere Parameter gefunden werden. Eine Übersicht der Mittelwerte aller Parameter und Konditionen sowie der Ergebnisse der ANOVA mit dem Hauptfaktor **GRUPPE** ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Parameter der Greifversuche

Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern für alle Konditionen. Letzte Spalte zeigt das Ergebnis für den Zwischensubjektfaktor **GRUPPE** einer ANOVA mit **HAND** und **OBJEKT** als Innersubjektfaktoren.

Gruppe	Asperger Patienten				Gesunde Kontrollen				Statistik
Hand	rechts		links		rechts		links		ANOVA
Parameter / Objektgröße	groß	klein	groß	klein	groß	klein	groß	klein	Faktor GRUPPE
Max. Geschwindigkeit des Handtransports (mm/s)	624 (107)	646 (104)	626 (112)	654 (124)	696 (118)	728 (127)	714 (121)	755 (108)	n. s.
% Zeit bis zur max. Geschwindigkeit	40 (4)	39 (4)	40 (3)	38 (4)	38 (5)	37 (6)	40 (5)	39 (6)	n. s.
Max. Höhe der Hand (mm)	74 (25)	61 (32)	79 (28)	72 (34)	100 (28)	96 (36)	95 (28)	92 (37)	$F_{1,20} = 5.02$; $p < 0.05$
% Zeit bis zur maximalen Höhe	48 (5)	45 (9)	50 (7)	43 (5)	41 (5)	38 (5)	44 (6)	40 (4)	$F_{1,20} = 6.47$; $p < 0.05$
Max. Fingeröffnung der Griffformation (mm)	51 (6)	31 (5)	52 (6)	30 (6)	57 (8)	37 (7)	62 (8)	38 (6)	$F_{1,20} = 8.84$; $p < 0.01$
Max. Geschwindigkeit der Fingeröffnung (mm/s)	167 (58)	126 (47)	205 (51)	132 (43)	270 (99)	190 (89)	301 (101)	220 (82)	$F_{1,20} = 9.25$; $p < 0.01$
% Zeit bis zur maximalen Fingeröffnung	73 (4)	74 (5)	73 (6)	74 (6)	71 (9)	72 (10)	73 (6)	71 (7)	n. s.

Handtransport

Es fand sich ein annähernd signifikanter Effekt der **GRUPPE** auf die **maximale Geschwindigkeit des Handtransports**; $F_{1,20} = 3.34$; $p = 0.08$. Die Patienten (637.70 mm/s) waren dabei in allen vier Konditionen langsamer als die gesunden Kontrollpersonen (723.25 mm/s). Die Interaktionen der **GRUPPE** mit **HAND**, **OBJEKT** und **HAND * OBJEKT** waren nicht signifikant (siehe Abbildung 9).

Die **relative Zeit bis zum Erreichen der maximalen Handgeschwindigkeit** unterschied sich im Mittel kaum zwischen den beiden Gruppen. $F_{1,20} = 0.40$; $p = 0.54$ (Patienten: 39.31 %, Gesunde 38.24 %).

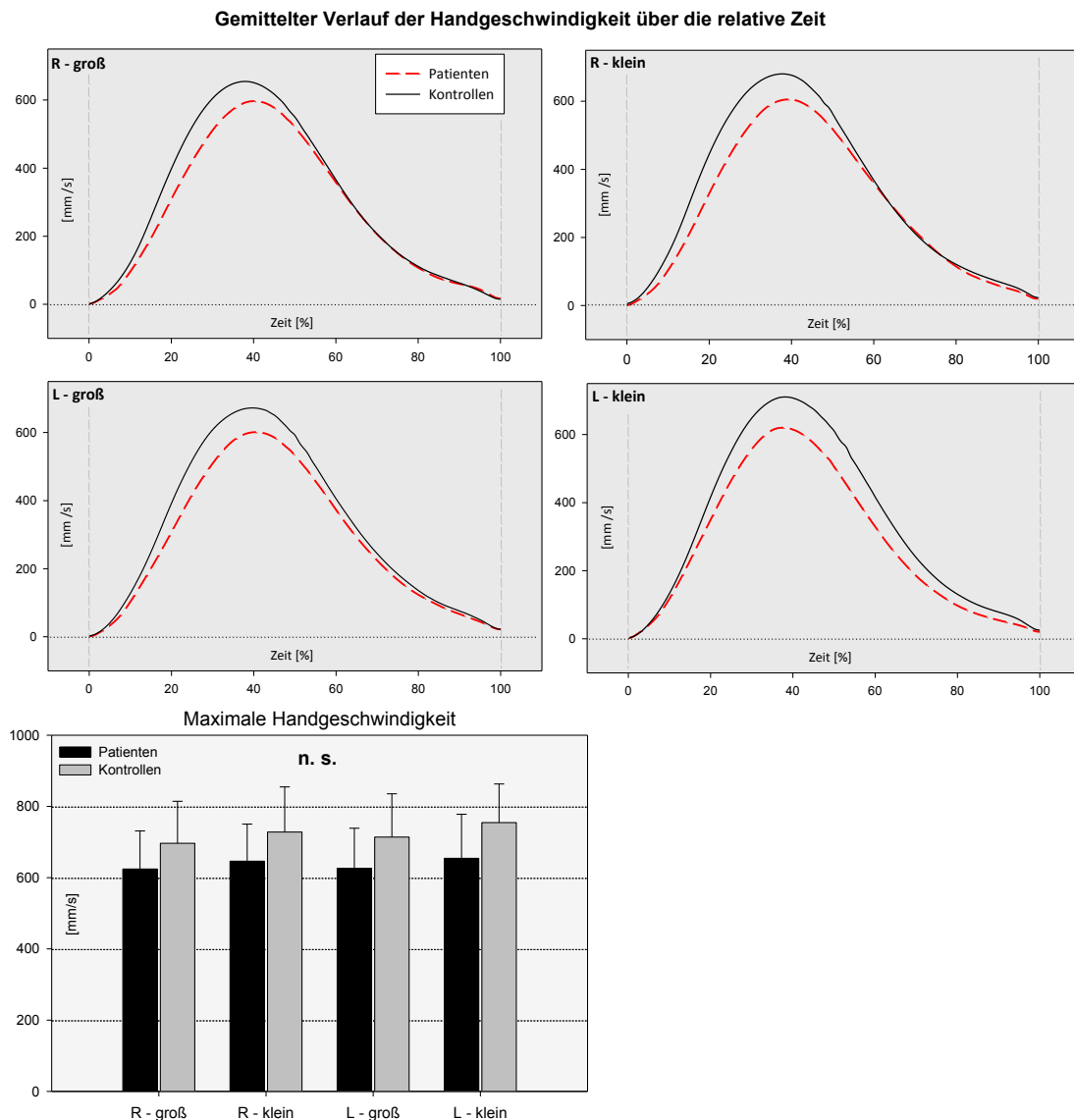


Abbildung 9 – Gemittelter Verlauf der Handgeschwindigkeit sowie Maximalwerte der Gruppen in allen vier Bedingungen der Greifversuche

Oben: Verläufe gemittelt aus jeweils 10 Greifversuchen aller Teilnehmer und gegen die relative Zeit aufgetragen. Verläufe aller vier Bedingungen: **R** = rechte Hand; **L** = linke Hand; **groß** = großer Würfel; **klein** = kleiner Würfel. Unten: Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „maximale Handgeschwindigkeit“ gruppiert nach der Bedingung. Patienten waren durchwegs langsamer als die Kontrollen, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (n. s.)

Die **maximale Höhe des Handtransports** erreichte im Mittel bei den Patienten einen deutlich geringeren Wert als bei den Gesunden (71.29 mm vs. 95.79 mm; $F_{1,20} = 5.02$; $p < 0.05$; siehe Abbildung 10).

Ebenso unterschied sich die **relative Zeit bis zum Erreichen der maximalen Höhe** deutlich zwischen den Gruppen. Obwohl die absolute Höhe bei den Patienten niedriger war, erreichten sie diese erst nach 46.18 %, Gesunde hingegen bereits nach 40.74 % der Gesamtbewegungsdauer ($F_{1,20} = 6.47$; $p < 0.05$).

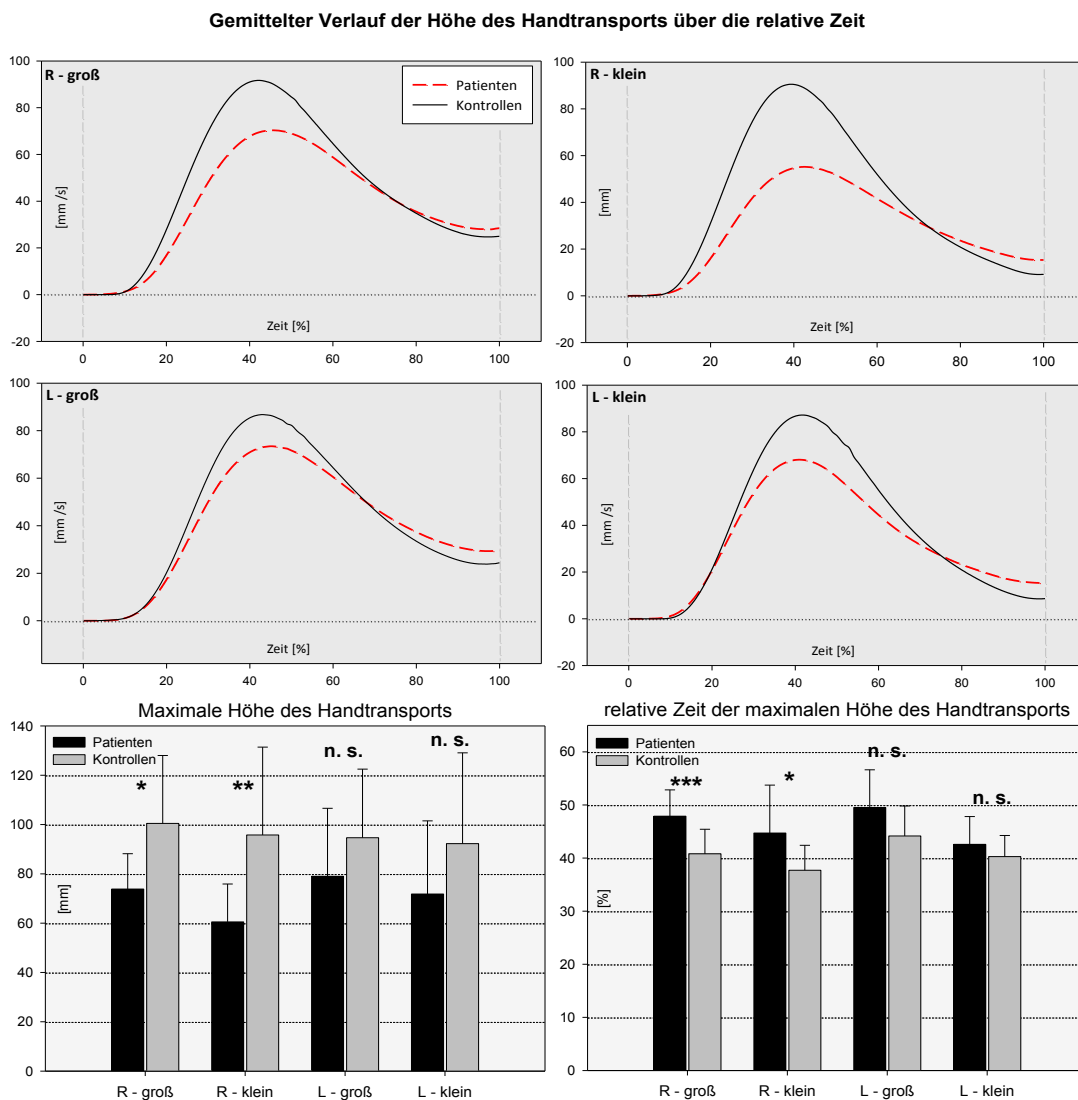


Abbildung 10 – Gemittelter Verlauf der Höhe des Handtransports unter allen vier Bedingungen der Greifversuche sowie Maximalwerte der Gruppen

Oben: Verläufe gemittelt aus jeweils 10 Greifversuchen aller Teilnehmer und gegen die relative Zeit aufgetragen. Verläufe aller vier Bedingungen. Unten: Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameters „maximale Höhe des Handtransports“ sowie „relative Zeit der maximalen Höhe des Handtransports“ gruppiert nach der Bedingung. Patienten weisen insgesamt eine verminderte maximale Höhe der Bewegungsbahn auf, diese wird zudem später erreicht. Die Unterschiede sind mit der rechten Hand signifikant, mit der linken ergibt sich jeweils eine Tendenz zur Signifikanz (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.005$);).

Griffformation

Die **maximale Weite der Fingeröffnung** orientierte sich stark nach der Größe des zu greifenden Objekts innerhalb beider Gruppen (s. o.). Asperger-Patienten erreichten jedoch nur eine geringere Weite als die gesunden Kontrollpersonen im Mittel aller Greifbewegungen (40.80 mm vs. 48.40 mm; $F_{1,20} = 8.84$; $p < 0.01$; siehe Abbildung 11).

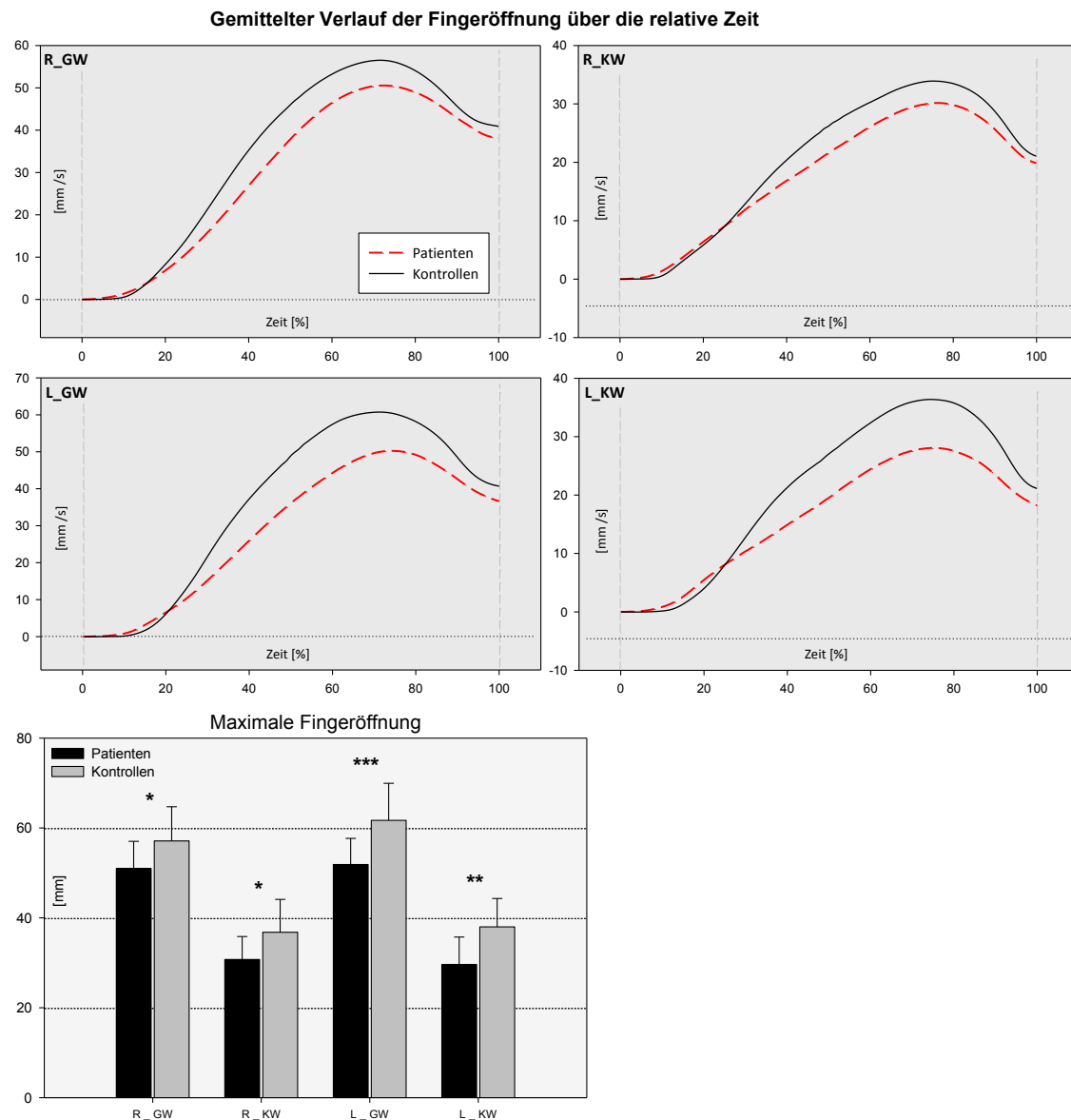


Abbildung 11 – Gemittelter Verlauf der Fingeröffnung unter allen vier Bedingungen der Greifversuche sowie Maximalwerte der Gruppen

Oben: Verläufe gemittelt aus jeweils 10 Greifversuchen aller Teilnehmer und gegen die relative Zeit aufgetragen. Verläufe aller vier Bedingungen. Unten: Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „maximale Fingeröffnung“ gruppiert nach der Bedingung. Patienten zeigten unter allen Bedingungen jeweils eine signifikant geringere Fingeröffnung als Kontrollen (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.005$).

Die Untersuchung der **maximalen Geschwindigkeit der Fingeröffnung** offenbarte ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Gruppenfaktors. Die Patienten waren mit einer Durchschnittsgeschwindigkeit der Fingeröffnungsbewegung von 157.85 mm/s signifikant langsamer als die Gesunden mit 245.10 mm/s; $F_{1,20} = 9.25$; $p < 0.01$. Der gemittelte Verlauf über die relative Zeit ist in Abbildung 12 dargestellt.

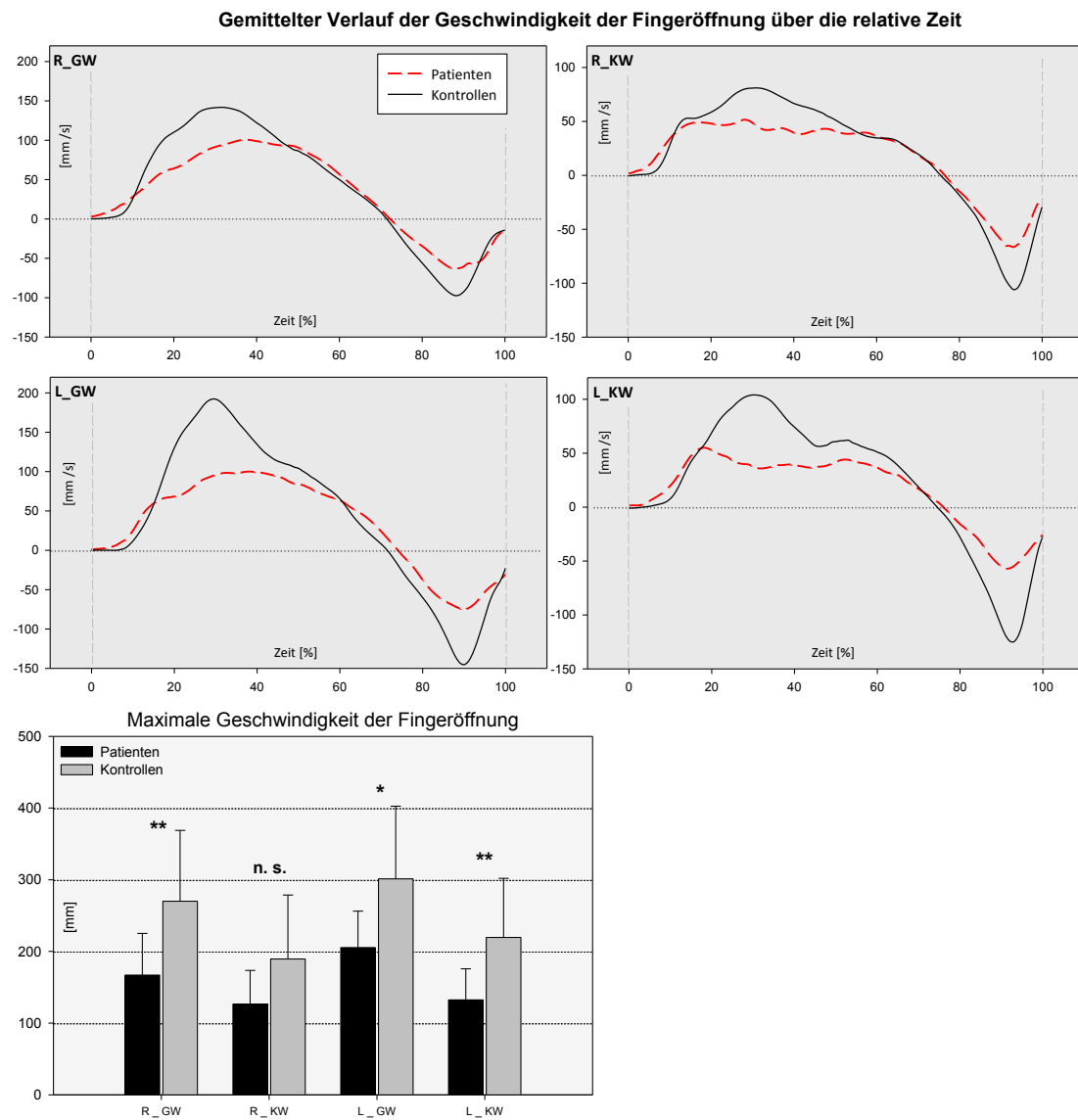


Abbildung 12 – Gemittelter Verlauf der Geschwindigkeit der Fingeröffnung unter allen vier Bedingungen der Greifversuche sowie Maximalwerte der Gruppen

Oben: Verläufe gemittelt aus jeweils 10 Greifversuchen aller Teilnehmer und gegen die relative Zeit aufgetragen. Verläufe aller vier Bedingungen. Unten: Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „maximale Fingeröffnung“ gruppiert nach der Bedingung. Patienten zeigten unter allen Bedingungen jeweils eine signifikant geringere Fingeröffnung als Kontrollen (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

Kopplung zwischen Handtransport und Griffformation

Die **Zeit bis zum Erreichen der maximalen Fingeröffnung relativ zur Dauer der Gesamtbewegung** war zwar bei den Patienten länger als bei den Gesunden (73.62 % vs. 71.62 %), der Effekt des Faktors **GRUPPE** war jedoch nicht signifikant. Dieses Ergebnis spricht für eine intakte zeitliche Kopplung von Handtransport und Fingerformation und gegen eine Desynchronisation der beiden Komponenten bei den Patienten. Auch eine post-hoc Analyse der Variabilität zeigte innerhalb beider Gruppen eine hohe Konstanz dieses Parameters. Dieses Merkmal ließ sich auch innerhalb der einzelnen Probanden feststellen.

4.3.4. Korrelationen

Es wurde untersucht, inwieweit motorische Parameter der Greif-Untersuchung mit neuropsychologischen Scores auf Seiten der Autismus-Patienten korrelieren. Dabei wurden solche Parameter untersucht, bei denen ein signifikanter Gruppeneffekt vorlag. Außerdem wurden die motorischen Leistungen aller Probanden mit denen im Purdue Pegboard Test in Korrelation gestellt. Die Korrelationsanalyse wurde nach Pearson durchgeführt. Für jeden Parameter wurde ein Mittelwert aus allen vier Konditionen, für die des Purdue Pegboard Tests eine Gesamtpunktzahl aus den zwei Konditionen gebildet.

In der post-hoc Analyse fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der über alle vier Konditionen gemittelten Dauer der gesamten Greifbewegung und der Gesamtleistung im Purdue Pegboard Test innerhalb der Patientengruppe ($r = -0.67$; $p < 0.05$), jedoch nicht in der Kontrollgruppe ($r = -0.44$; $p = 0.17$). Andere signifikante Zusammenhänge in der Korrelationsanalyse lagen nicht vor.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Asperger-Autismus und eine gesunde Kontrollgruppe in verschiedenen Motoriktests miteinander verglichen. Laut unserer Hypothese versuchten wir anhand dieser Tests zu zeigen, dass Asperger-Patienten Defizite in ihren motorischen Fähigkeiten aufweisen und dass diese Defizite auf eine gestörte Kleinhirnfunktion und dessen Aufgabe in der Bewegungskontrolle zurückzuführen sind. Durch unsere Untersuchungen fanden wir mehrere signifikante Unterschiede in motorischen Leistungen und Verhalten zwischen beiden Gruppen.

5.1. Purdue Pegboard

Im Purdue Pegboard Test zeigten Asperger-Patienten entsprechend unserer Annahme ein deutlich schlechteres Abschneiden als Gesunde. Der Test diente uns als ein geeignetes Instrument, um basale motorische Fähigkeiten wie Koordination zwischen distalen und proximalen Muskelgruppen, Hand-Auge-Koordination sowie Geschwindigkeit der Ausführungen zu untersuchen. Er wurde außerdem herangezogen, um das Vorliegen einer zentralen Schädigung von motorischen Bahnen im Sinne eines wesentlichen Hirndefekts auszuschließen. *Costa et al.* geben für das Vorliegen eines funktionellen Hirnschadens einen Cut-off-Wert von „13“ für die dominante und von „11“ für die nicht-dominante Hand innerhalb eines 30-sek-Durchgangs an. Zudem ergeben sich aus der Konstellation „Nicht-dominant > Dominant“ und „Dominant > Nicht-dominant + 3“ zuverlässige Vorhersagebedingungen für das Vorliegen einer contralateralen Hirnschädigung (*Costa, Vaughan et al. 1963*). Innerhalb beider Gruppen fanden sich in unserer Untersuchung keine Mittelwerte pro Durchgang, die einen oder mehrere der oben aufgeführten Bedingungen erfüllten, so dass wir nach diesen Kriterien funktionelle Läsionen in motorischen Arealen bzw. Arealen mit motorischen Kontrollfunktionen ausschließen konnten.

Trotz dessen ergab eine ANOVA eine signifikante **GRUPPE * HAND** - Interaktion im Purdue Pegboard Test. Unsere Patienten erreichten sowohl mit der dominanten

rechten als auch mit der nicht-dominanten linken Hand signifikant geringere Leistungen als Gesunde, wobei die Defizite mit der linken Hand noch deutlicher ausfielen als mit der rechten. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen einer Untersuchung von *Hardan et al.* an normal-intelligenten autistischen Patienten überein (*Hardan, Kilpatrick et al.* 2003). Diese waren signifikant langsamer als Gesunde in einem Pegboard-Test. Eine Assoziation der motorischen Leistungen mit Volumina der Basalganglien konnte dabei nicht gezeigt werden, so dass die Autoren Pathophysiologien innerhalb des Cerebellums oder des Frontallappens diskutierten und annahmen. Unsere Ergebnisse stimmen außerdem mit einer Studie an Kindern mit Asperger-Autismus überein, die ebenso deutlich langsamere Leistungen in einem Pegboard-Test zeigten als gleichaltrige Gesunde (*Szatmari, Tuff et al.* 1990). Ein direkter Vergleich zu den beiden genannten Studien mit den Leistungen unserer Probanden ist aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Pegboard-Tests nicht möglich.

Ursprünglich wurden Pegboard-Tests entwickelt, um Messungen von motorischen Defiziten bei Hirnläsionen verschiedenster Lokalisationen vorzunehmen. Patienten mit zerebellärer Ataxie bzw. zerebellärer Degeneration wiesen beispielsweise erheblich schlechtere Performances in Pegboard-Tests auf als die Norm bzw. gesunde Kontrollpersonen (*Haggard, Miall et al.* 1995; *Johnson-Greene, Adams et al.* 1997). Die Hirnschäden der untersuchten Patienten waren dabei aber auch als deutliche Makropathologien des Kleinhirns (Läsionen, Degenerationen) nachweisbar und resultierten in den zitierten Veröffentlichungen in entsprechenden klinischen Symptomen (Ataxie). Unsere Patienten hingegen weisen keine solchen klinischen Zeichen auf, noch waren Läsionen im Bereich des Kleinhirns in den im Rahmen der Diagnostik durchgeführten kranialen MRTs festzustellen.

Aufgrund der noch im Normbereich liegenden Ergebnisse der Patienten, können wir davon ausgehen, dass es sich bei den Defiziten nicht um solche handelt, die direkt auf strukturelle Störungen innerhalb der Anatomie der motorischen Bahnen, beispielsweise durch Läsionen oder Degenerationen zurückzuführen sind, sondern um solche, die rein funktioneller Natur sind und so subtil, dass sie im Rahmen einer klinischen Untersuchung nicht feststellbar sind (sogenannte „motor soft signs“). Das

Kleinhirn zeigt in der funktionellen Bildgebung eine Aktivierung, die bei solchen Bewegungen, die vor allem auf der visuomotorischen Koordination basieren, negativ mit der Anzahl der Ausführungsfehler/-defizite in Zusammenhang steht (Miall, Reckess et al. 2001), so dass unsere Ergebnisse mit funktionellen Störungen im Bereich des Kleinhirns vereinbar sind. Diese Annahme kann durch Befunde an Patienten mit zerebellären Dysfunktionen untermauert werden. Die Patienten zeigten in einer „Tracking“-Aufgabe, welche auf einer Hand-Auge-Koordination basiert, deutliche Defizite im Vergleich zu Gesunden (van Donkelaar and Lee 1994). Die gestörten Bewegungstrajektorien der Hand basierten dabei vor allem auf Ungenauigkeiten in den Augenfolgebewegungen. Es ist gut untersucht, dass eben solche sakkadischen Augenbewegungen und deren Rolle auf visuell gesteuerte Bewegungen auf prädiktiven Kontrollfunktionen basieren und diese in zerebellären Strukturen angesiedelt sind (Miall, Reckess et al. 2001; Nitschke, Stavrou et al. 2003; Sailer, Eggert et al. 2005)

5.2. Greifen

Die Bewegungsabläufe, die im Rahmen einer Greif-Aufgabe durchgeführt werden, ähneln in großen Teilen den Bewegungsabläufen beim Pegboard-Test, unterliegen sie doch im Wesentlichen einer Greifbewegung mit visuomotorischer Kontrolle. Wir konnten zeigen, dass mehrere Parameter der Bewegungsabläufe bei Patienten mit Asperger-Autismus im Vergleich zu Gesunden verändert waren.

Die Objektgröße hatte auf die Geschwindigkeit des Handtransports einen signifikanten Einfluss, wobei die Geschwindigkeit überraschenderweise beim Greifen nach dem kleinen Würfel höher war als nach dem großen Würfel und zwar innerhalb beider Gruppen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu vorangegangenen Untersuchungen an Gesunden, die beim Greifen nach einem kleineren Objekt im Vergleich zum Greifen nach einem größeren Objekt entweder eine signifikant langsamere Handtransportgeschwindigkeit aufbrachten (Marteniuk, Leavitt et al. 1990; Bootsma, Marteniuk et al. 1994) oder keinen wesentlichen Unterschied zeigten (Kudoh, Hattori et al. 1997; Paulignan, Frak et al. 1997). Die Reihenfolge der einzelnen Greiftests wurde in den genannten Veröffentlichungen in randomisierter Weise durchgeführt, wir

hingegen wählten einen festen Ablauf, bei dem die Teilnehmer zuerst mit ihrer rechten Hand nach dem großen Würfel, dann nach dem kleinen Würfel griffen und die Übung anschließend mit der linken Hand in selbiger Reihenfolge durchführten. Auf diese Weise war es möglich, Transferleistungen innerhalb einer Hand und somit die Fähigkeit der Teilnehmer, sich auf eine neue Objektgröße einzustellen, zu untersuchen und gegebenenfalls Gruppenunterschiede festzustellen. Signifikante Interaktionen von **GRUPPE * OBJEKT** fanden sich allerdings bei keinem der untersuchten Parameter, so dass wir daraus folgern können, dass Asperger-Patienten ihre Bewegungsabläufe beim Greifen nach unterschiedlich großen Objekten genauso rasch und adäquat innerhalb einer Hand auf eine neue Objektgröße einstellen können wie Gesunde. Zudem konnte auch eine signifikante Interaktion **GRUPPE * HAND** nicht gefunden werden. Dadurch lässt sich annehmen, dass ebenso eine Transferleistung zwischen den beiden Händen stattfand und diese bei beiden Gruppen gleichermaßen gut funktionierte.

Der Faktor **HAND** hatte an sich einen bedeutenden Einfluss auf die Geschwindigkeit der Fingeröffnung, zumindest beim Greifen nach dem großen Würfel. Auch hier zeigte sich überraschenderweise eine schnellere Bewegung mit der linken als mit der rechten Hand, obwohl es sich in unserer Stichprobe ausschließlich um rechtshändige Probanden handelte. Wir vermuten, dass dieser Befund eine Adaption an die Objektgröße widerspiegelt, also wiederum eine Transferleistung zwischen den beiden Händen. Die Versuche wurden stets mit der linken Hand als zweites durchgeführt. Diesen Transfer beherrschen Patienten und Gesunde gleichermaßen gut, worauf die fehlende Interaktion zwischen **GRUPPE** und **HAND** hinweist.

Griffformation

Die Formung des Präzisionsgriffs stellt einen bedeutenden und alltäglichen Bewegungsablauf des Menschen dar. Dabei muss die Griffformation zum einen zeitlich und örtlich eng mit dem Handtransport abgestimmt sein, zum anderen adäquat auf die Größe des zu ergreifenden Objekts skaliert werden.

Unterschiede zwischen Asperger-Patienten und Kontrollen fanden sich vor allem in der Geschwindigkeit der Fingeröffnung und der maximalen Fingeröffnung. Zwar ergab

auch die Analyse der Geschwindigkeit des Handtransports Unterschiede zwischen den Gruppen, und zwar insofern, dass Patienten langsamer waren als Gesunde, diese erreichten jedoch keine Signifikanz. Bei der Geschwindigkeit der Griffformationsbildung zwischen Daumen und Zeigefinger (= Fingeröffnung), waren Patienten unter allen vier Konditionen signifikant langsamer als Gesunde. Zudem wiesen sie jeweils eine signifikant kleinere Fingeröffnung auf.

Für den Fall, dass unsere Hypothese zutreffend ist, müssten Patienten mit zerebellären Erkrankungen eine kleinere Skalierung der Fingeröffnung im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen. *Küper* und Kollegen konnten genau dies an einem Patientenkollektiv mit zerebellären Läsionen nach Schlaganfall demonstrieren. Die Patienten zeigten eine verminderte Fingeröffnung, zumindest in einer Aufgabe, in der eine möglichst schnelle Greifbewegung durchgeführt werden sollte (*Küper, Hermsdörfer et al. 2011*).

Auch *Zackowski* fand Veränderungen der Griffformation bei zerebellären Patienten. In dieser Studie wiesen die Patienten hingegen eine vergrößerte maximale Weite der Fingeröffnung im Vergleich zu Gesunden auf (*Zackowski, Thach et al. 2002*). Außerdem ergaben sich in diesem Patientenkollektiv teilweise erhebliche Beeinträchtigungen in der Abfolge von zeitlichen Fixpunkten einer Greifbewegung (*Zackowski, Thach et al. 2002*), wobei die Störungen und die Unterschiede zu den Gesunden wiederum besonders unter der Bedingung der schnellen Bewegungsausführung deutlich wurden.

In unserer Studie dagegen konnte eine Störung der zeitlichen Abfolgen nicht nachgewiesen werden, was am fehlenden Unterschied zwischen Patienten und Gesunden hinsichtlich des Parameters „relative Zeit bis zur maximalen Fingeröffnung“ festzumachen ist. Möglicherweise haben unsere Patienten die Bewegungsausführung so angepasst, dass sich die Einzelkomponenten zeitlich relativ in die Gesamtbewegung wie bei Gesunden einfügen. Schließlich wiesen Patienten in allen Konditionen langsamere Handgeschwindigkeiten und längere Gesamtbewegungszeiten auf als Gesunde und waren außerdem mit beiden Händen signifikant langsamer im Purdue Pegboard Test.

Eine post-hoc Korrelationsanalyse zwischen der Gesamtbewegungsdauer der Greifbewegung (Definition siehe oben) und den Ergebnissen des Pegboard-Tests ergab

eine interessante Korrelation: je schlechter die Leistung im Purdue Pegboard Test, desto länger das Mittel der Gesamtbewegungsdauer in den Greifversuchen. Innerhalb der Patientengruppe war dieser Zusammenhang signifikant, nicht jedoch unter den gesunden Kontrollpersonen. Zwar waren die Herangehensweisen bei den beiden Aufgaben von Grund auf verschieden - die Vorgabe zu den Greifbewegungen lautete, diese in einer „angenehmen, einer alltäglichen Greifbewegung“ entsprechenden Geschwindigkeit durchzuführen, zum Pegboard-Test hingegen, die Übung so schnell wie möglich zu absolvieren – trotz dessen bzw. genau darum könnte der signifikante Zusammenhang zwischen Ausführungsgeschwindigkeit der Greifbewegung und Scores im Pegboard-Test darauf hinweisen, dass sich die Patienten an gewisse neuronale Defizite adaptiert und die Geschwindigkeiten alltäglicher Bewegungen so angepasst haben, dass Parameter, die bestimmte zeitliche Abläufe widerspiegeln, sich nicht von denen von Gesunden unterscheiden. Diese These zu überprüfen bedarf es jedoch erweiterten Aufgabenstellungen bei den Greifübungen, wie beispielsweise die Vorgabe, diese möglichst rasch durchzuführen oder die Geschwindigkeit an einen „Taktgeber“ anzupassen.

Weitere post-hoc Analysen ergaben mehrere signifikante Korrelationen der Greifparameter untereinander sowohl bei den Patienten als auch bei den Gesunden. Insbesondere korrelierte die Geschwindigkeit des Handtransports mit der Geschwindigkeit der Fingeröffnung innerhalb beider Gruppen deutlich (anhand der Mittelwerte aller vier Konditionen: Patienten: $r = 0.64$; $p < 0.05$; Gesunde: $r = 0.80$; $p < 0.005$). Daraus kann abgeleitet werden, dass die Steuerung der proximalen Muskeln des Ellenbogengelenks und der Schulter mit den distal gelegenen Muskeln zur Steuerung der Fingergelenke eng miteinander abgestimmt und koordiniert ist, was jeweils in beiden Gruppen der Fall ist. Trotzdem unterscheiden sich Patienten und Kontrollen hinsichtlich des Korrelationskoeffizienten. Innerhalb der Patientengruppe war dieser deutlich geringer und der Zusammenhang weniger signifikant, gemessen am Durchschnitt aller vier Konditionen.

Die Interpretation, dass beide Bewegungskomponenten eng miteinander gekoppelt sind, steht im Einklang mit der Channel-Hypothese nach Jeannerod (Jeannerod, Paulignan et al. 1998), welche besagt, dass eine Greifbewegung durch zwei motorische

Kanäle gesteuert wird. Auf diese Weise wird der Handtransport und die Fingerformation jeweils separat durch einen neuronalen motorischen Prozess induziert, wobei beide jedoch in ständigem Austausch zueinander stehen und auf Feedforward-Informationen des jeweils anderen zurückgreifen (Jeannerod, Paulignan et al. 1998). So gesehen muss es ein neuronales Netzwerk geben, das die beiden Kanäle miteinander verbindet.

Dass möglicherweise Abläufe in diesem neuronalen Netzwerk bei Asperger-Patienten verändert sein könnten, können wir außerdem anhand der Bildung eines Koeffizienten aus dem Verhältnis der Geschwindigkeit des Handtransports zur Geschwindigkeit der Fingeröffnung zeigen. Durch diesen Koeffizienten können wir die beiden Bewegungskomponenten Handtransport und Fingerformation in Relation setzen. Anhand einer post-hoc $2 * 2 * 2$ - ANOVA mit den Faktoren **HAND** und **OBJEKT** sowie **GRUPPE** als Zwischensubjektfaktor konnten wir zeigen, dass sich dieser Koeffizient signifikant zwischen Patienten und Gesunden unterscheidet (Patienten: 0.25; Kontrollen: 0.33; $F_{1,20} = 8.47$; $p < 0.01$). Es lässt sich dadurch annehmen, dass das neuronale Zusammenspiel der beiden für die Kontrolle der Handbewegung und der Fingeröffnung beteiligten Kanäle bei den Patienten gestört ist. Vergleichswerte dieses Quotienten konnten wir in der Literatur nicht finden. Trotz dieses Unterschieds finden wir auf Seiten der Patienten keine Desynchronisation in der Bewegungsausführung zwischen Griffformation und Handtransport, wie es beispielsweise einige Studien durch Untersuchungen an zerebellären Patienten zeigen konnten (Rand, Shimansky et al. 2000; Zackowski, Thach et al. 2002).

Bewegungsbahn der Hand

Im Gegensatz zu der kaum beeinträchtigten zeitlichen Koordination von Handbewegung und Greiffformation bei den Patienten offenbarte hingegen die räumliche und zeitliche Analyse der Bewegungskurve des Handgelenksmarkers (maximale Höhe und rel. Zeit bis zur maximalen Höhe) Hinweise, dass sich die Einzelkomponenten einer Greifbewegung zwischen Autisten und Gesunden teilweise deutlich und signifikant unterscheiden. Patienten zeigten dabei eine unterschiedliche Annäherung der ausführenden Hand an das zu ergreifende Objekt. Ihre

Bewegungskurve war flacher und erreichte wesentlich später, sprich näher am Objekt, ihre maximale Höhe als die der Kontrollpersonen.

Trotz der Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen in der Höhe und Form der Bewegungsbahn der Hand, zeigen Patienten durchaus eine konvexe Biegung in der Bewegungsbahn der Hand. *Desmurget* und Kollegen gehen davon aus, dass eine solche Biegung ein normales Charakteristikum einer Handbewegung in der Transversalebene darstellt (*Desmurget, Prablanc et al. 1999*). Eine solche Greif- bzw. Zeigebewegung muss dabei jedoch völlig natürlich ablaufen, d. h. es dürfen keine Vorgaben wie Geschwindigkeit des Handtransports oder Höhe der Bewegungsbahn an die auszuführende Person gestellt werden. *Osu et al.* untersuchten verschiedene Modelle zu Armbewegungen und kommen zu dem Schluss, dass natürliche Armbewegungen unter Hinzunahme von Gelenks- und Muskeldynamiken gebogen sein müssen, bzw. durch diesen Bewegungsbogen am flüssigsten und gleichmäßigsten ablaufen können (*Osu, Uno et al. 1997*). Eine solch natürliche Bewegung lag auch in unserem Versuch vor, da den Probanden lediglich gesagt wurde, eine alltägliche Greifbewegung in angenehmer Geschwindigkeit durchzuführen.

Es wird angenommen, dass hinter der Planung von Bewegungsbahnen vor allem zerebelläre Strukturen stehen und diese als inverse Modelle fungieren (*Kawato 1999*). Feedback-Loops erscheinen bei einer solch kurzen und weitgehend automatisierten (open-loop) Bewegung zu langsam zu sein. Einer derartigen Automatisierung liegt ein Lernprozess zu Grunde, der in einem solchen inversen Modell abgespeichert wird. In der Folge können durch diese Modelle „Feedforward“-Kontrollmechanismen eines Bewegungsablaufes berechnet werden (*Kawato 1999; Kawato, Kuroda et al. 2003*).

Neben Veränderungen bei der Speicherung und Aktivierung von internen Modellen können auch eine veränderte Koordination von Muskelgruppen untereinander und/oder eine gestörte Auge-Hand-Koordination ein Grund für die festgestellten Gruppenunterschiede sein. Bei einer Greifbewegung wird die Bewegungsbahn der Hand durch die Interaktion und zeitliche Abstimmung über die beteiligten Gelenke bestimmt. In unserem Falle – bei stabilem Oberkörper – entsteht eine bestimmte Bewegungskurve der Hand durch das Zusammenspiel zwischen Ellenbogen- und Schultergelenk und den entsprechenden beteiligten Muskelgruppen, so dass

Unterschiede in der maximalen Höhe als auch des relativen Zeitpunktes der maximalen Höhe ein verändertes Timing dieses Zusammenspiels zwischen Schulter- und Ellenbogengelenk widerspiegeln können (Bastian and Thach 1995; Desmurget and Prablanc 1997). *Gribble* et al. konnten anhand einer elektrophysiologischen Untersuchung (EMG) an Gesunden zeigen, dass Bewegungen der einzelnen Armabschnitte untereinander, also Schulterbereich, Ober- und Unterarm und die beteiligten Muskelgruppen, eng miteinander abgestimmt sind und dies auf eine prädiktive Weise geschieht. Ohne auf die neuronale Lokalisation einer solchen prädiktiven Steuerung einzugehen, werten sie dies als deutlichen Hinweis, dass eine solche im ZNS existieren muss (Gribble and Ostry 1999).

Der festgestellte Unterschied zwischen unseren beiden Gruppen kann mechanisch so interpretiert werden, dass im Vergleich zu den Patienten bei den Gesunden zu Beginn der Bewegung zunächst die Schulteranteversion stärker vorherrschend ist und erst zu einem späteren Zeitpunkt, also näher am Objekt, dann die Extension im Ellenbogengelenk einsetzt. Aufgrund der Aufgabenstellung, einen Präzisionsgriff, sprich das Ergreifen des Objektes zwischen Daumen und Zeigefinger (im Gegensatz zum „ganzen Handgriff“ zwischen Daumen und restlichen Fingern), durchzuführen, erlaubte es den Gesunden durch diese spätere Extension ein längeres Zeitfenster zu nutzen, den Präzisionsgriff abzuschließen und den Würfel zwischen den Endgliedern von Daumen und Zeigefinger festzuhalten. Die Endstrecke der Handbewegung erfolgt auf diese Weise stärker vertikal nach unten, so dass das Risiko eines Hindurchrutschens bzw. Übergreifens des Würfels in Richtung der Handinnenfläche möglicherweise verringert wird.

Tatsächlich weisen auch unsere Patienten einen Bogen in der Handbewegungsbahn auf, wodurch eine klare Beurteilung in vorteilhaft oder nachteilig anhand unserer Befunde kaum möglich ist. Es muss erwähnt werden, dass – rein deskriptiv ausgedrückt – keine vermehrten Fehlgriffe (z. B. Fallenlassen / Verrutschen / Nachgreifen des Objekts) innerhalb der Patientengruppe registriert werden konnten. Patienten mit zerebellärer Ataxie zeigen bei Greifbewegungen einen übermäßig hohen vertikalen Bogen der Handbewegungsbahn (Bastian and Thach 1995; Bastian, Martin et al. 1996). Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen innerhalb der Patientengruppe, so

dass man zunächst annehmen könnte, dass eine zerebelläre neuronale Veränderung eher unwahrscheinlich ist. Führt man sich jedoch vor Augen, dass in beiden Fällen, also ein zu geringer als auch zu hoher Bogen, eine gestörte Koordination zwischen proximalen und distalen Gelenken und Muskelgruppen zu Grunde liegen muss, dann kann dies auch für die Patienten mit Asperger-Autismus gelten und somit kann bei diesen ebenfalls eine zerebelläre Schädigung in wesentlich subtilerem Ausmaß ursächlich sein.

Zusammenfassung Greifversuch

Unsere Analyse des Bewegungsmusters einer Greifbewegung bei Patienten mit Asperger-Autismus konnte teils erhebliche Unterschiede sowohl im Handtransport als auch in der Griffformation zeigen. Es gibt Hinweise, dass diese Störungen auf eine veränderte neuronale Verarbeitung im Kleinhirn zurückzuführen sind. Insbesondere ein gestörtes Zusammenspiel unterschiedlicher Muskelgruppen, welche ursächlich für die Auffälligkeiten der Bewegungsbahn der Hand sein könnten, sprechen für eine solche Störung im Bereich von zerebellären Kontrollmechanismen. Eine Desynchronisation zwischen Handtransport und Griffformation ist bei Asperger-Patienten sicherlich nicht so ausgeprägt, wie sie bei Patienten mit zerebellären Schädigungen nachgewiesen werden konnte, jedoch können wir anhand des berechneten Quotienten (s. o.) eine leicht veränderte Koordination dieser zwei Hauptkomponenten beschreiben. Dass die Auffälligkeiten nicht stärker ausgeprägt sind, also auch die relativen Zeiten der Einzelkomponenten untereinander weitgehend koordiniert sind, könnte in unserer Aufgabenstellung, in der wir den Probanden die Ausführungsgeschwindigkeit weitestgehend freigestellt haben, liegen. Vorhergehende Studien konnten nämlich gerade dann solche Desynchronisationen zeigen, wenn eine Geschwindigkeitsvorgabe präsentiert wurde.

Trotz der Hinweise auf eine zerebelläre Störung sollten auch Überlegungen, dass es sich um parkinsonoide Bewegungsmuster handeln könnte, hier kurz diskutiert werden. Beispielsweise zeigen solche Patienten im Rahmen ihrer allgemeinen Bradykinese eine deutlich verkleinerte Fingeröffnung (Castiello, Bennett et al. 1999; Rand, Smiley-Oyen et al. 2006). Demnach ist dieser Befund vergleichbar mit denen unserer Patienten. Außerdem zeigte sich auch die zeitliche Koordination zwischen Handtransport und

Griffformation wie bei Gesunden weitgehend intakt (Rand, Smiley-Oyen et al. 2006). Eine Bradykinese mit verlangsamter Handgeschwindigkeit, jedoch ohne Unterschiede in der maximalen Fingeröffnung konnte bei autistischen Kindern festgestellt werden (Mari, Castiello et al. 2003). Parkinson-ähnliche Bewegungsmuster waren nach genauerer Analyse vor allem bei autistischen Kindern mit einem unterdurchschnittlichen IQ (70 – 79) nachweisbar. Autistische Kinder mit lediglich leicht unterdurchschnittlichem (80 – 89) und durchschnittlichem (90 – 109) IQ unterschieden sich hingegen kaum von der Kontrollgruppe. Eine Desynchronisation zwischen Handtransport und Griffformation weist nur die „Low-ability“ Gruppe auf. Zerebelläre Feedforward-Mechanismen scheinen innerhalb der durchschnittlich intelligenten Patientengruppe dagegen intakt zu sein (Mari, Castiello et al. 2003). In unserem Sample können hingegen IQ-Effekte zwischen den Gruppen weitgehend ausgeschlossen werden, sind die beiden Gruppen doch unter anderem intelligenzangepasst.

5.3. Prädiktive Bewegungskontrolle

Griff- / Lastkraft-Versuch

Wir konnten bei der Hebebeschleunigung einen signifikanten Einfluss des Faktors Hand feststellen. Dieser verhielt sich der Händigkeit der Probanden entsprechend, d. h. es konnten höhere Hebebeschleunigungen ACC_{max} mit der rechten als mit der linken Hand festgestellt werden. Es fand sich auch ein signifikanter Gruppeneffekt und zwar insofern, dass Gesunde eine höhere Hebebeschleunigung aufwiesen als Patienten. Zur Überprüfung von prädiktiven Kontrollmechanismen wurde der Quotient zwischen maximaler Griffkraft und maximaler Hebekraft (GF/LF) gebildet. Dieser Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. Während GF/LF vor allem eine Aussage über die zu skalierende Griffkraft macht, jedoch lediglich indirekt über das Timing zwischen den Komponenten „Heben“ und „Griffkraft“ aussagekräftig sein kann, ermöglicht es der Parameter „Zeit zwischen maximaler Lastkraft und maximaler Griffkraft“ ($\Delta t_{LFmax-GFmax}$), genau diesen Aspekt zu untersuchen. Das tatsächliche Timing kann dann zu früh oder zu spät, also mit

Phasenverschiebung sowie genau zeitgleich erfolgen. Es ist deswegen sinnvoll, den absoluten Betrag dieses Wertes zu verwenden. Die anschließend berechnete ANOVA ergab hierbei einen hochsignifikanten Unterschied zwischen Gesunden und Patienten. Der Wert bei den Patienten war deutlich höher als bei Gesunden, d. h. der Zeitpunkt der maximalen Griffkraft war vom Zeitpunkt der maximalen Lastkraft weiter entfernt, wobei man über die Richtung der Phasenverschiebung keine Aussage treffen kann. Ein Gruppenunterschied konnte allerdings nicht festgestellt werden, wenn der Phasenunterschied als reelle Zahl angegeben wird. Daraus können wir schließen, dass die Patienten hier etwa gleichermaßen verteilt früher und später als Gesunde die maximale Griffkraft an die maximale Lastkraft anpassen. Geht man davon aus, dass die Anpassung der Griffkraft von der Lastkraft abhängig ist, d. h. wenn überhaupt eine Phasenverschiebung eintritt, dann insofern, dass die maximale Griffkraft der maximalen Lastkraft folgt (Flanagan, Tresilian et al. 1993; Flanagan and Wing 1993). Rein deskriptiv beschrieben zeigen Patienten nicht häufiger ein verfrühtes Maximum der Griffkraft, was durch die relative Anzahl solcher Trials von Patienten und Gesunden dargestellt wird (21.6% vs. 19.9%). Vielmehr liegt eine gestörte zeitliche Koordination ohne wesentliche Regel vor, was auch durch die Regressionsanalyse und die Korrelationskoeffizienten deutlich wird (siehe Abbildung 6).

Die annähernd parallele Entwicklung der Griffkraft und der Lastkraft bedarf einer gemeinsamen Bewegungskontrolle. Es wird angenommen, dass zur Gewährleistung dieser koordinierten Bewegungskontrolle interne Vorwärtsmodelle angewendet werden (Flanagan, Tresilian et al. 1993; Flanagan and Wing 1997), welche ihr funktionelles neuronales Korrelat womöglich im Zerebellum haben (Wolpert, Miall et al. 1998; Nowak, Topka et al. 2007). Solche internen Modelle beinhalten ein Abbild des zu bewegendes Objekts und dessen Dynamiken sowie ein prädiktives Zustandsbild über die bewegungsausführende Extremität. Feedbackmechanismen werden bei derartig schnellen Bewegungen vermutlich nicht beansprucht, weil ihre zeitliche Verspätung sie aufgrund der Kürze der Phasenverschiebung nicht möglich machen. Treffen solche hypothetischen Modelle zu, können wir mit unserem Experiment nachweisen, dass Patienten mit Asperger-Autismus interne Modelle speichern und abrufen und somit prädiktive Kontrollmechanismen anwenden können. Trotz dessen scheinen diese weniger optimal als bei Gesunden zu funktionieren. Wie bereits im

Greifversuch waren Patienten erneut in der Bewegungsausführung leicht verlangsamt. Ursächlich könnte eine verzögerte Aktivierung und Verarbeitung solcher Kontrollmechanismen sein, an welche sich die Patienten durch eine verlangsamte Bewegungsausführung angepasst haben. Eine Abhängigkeit der Griff- und Lastkraft-Kopplung von der Geschwindigkeit des Anhebens des Objekts konnte festgestellt werden und zwar insofern, dass sich die zeitliche Koordination zwischen Griff- und Lastkraft mit zunehmender Hebengeschwindigkeit verschlechtert (Hejdukova, Hosseini et al. 2002). Demzufolge wären möglicherweise noch stärkere Defizite bei den Asperger-Patienten aufgetreten, hätten diese im Durchschnitt eine schnellere, mit den gesunden Kontrollen vergleichbare Hebengeschwindigkeit gewählt.

Selbstgenerierte Gewichtsperturbation

Bei einer solchen Aufgabe der selbstgenerierten Laständerung wird angenommen, dass interne Modelle sowie Vorwärtsmodelle zur prädiktiven Bewegungskontrolle beansprucht werden (Johansson and Westling 1988). Als Prädiktionsparameter wählten wir den Zeitpunkt, an dem der Griffkraftanstieg zu verzeichnen war (onset_{GF} in ms). Anhand der Hypothese nahmen wir an, dass Patienten selbst in den prädiktiven Konditionen einen reaktiv-ähnlichen Anstieg der Griffkraft zeigen. Wir stellten jedoch fest, dass dies nicht der Fall war. Patienten und Kontrollen unterschieden sich nicht bei Zeitpunkt des prädiktiven Griffkraftanstiegs. Lediglich ein Patient zeigte einen sehr späten und kaum messbaren Zeitpunkt des Griffkraftanstiegs. Weder bei ihm noch bei anderen Probanden kam es zum Fallenlassen des Testobjekts, so dass die aufgebrachte Griffkraft immer ausreichend war, um größer zu sein als die „Slip Force“, d. h. die Kraft, die minimal aufgewendet werden muss, um das Objekt vom Aus-der-Hand-Rutschen zu bewahren. Besagter Proband konnte durch eine ausreichend hohe Anfangsgriffkraft (GF_{start}) ein Entgleiten des Objekts mit Gewichtseinschlag, trotz des sehr geringen prädiktiven Anstiegs der Griffkraft, verhindern. Überhaupt zeigten die Patienten signifikant höhere Ausgangsgriffkräfte im Vergleich zu Gesunden. Dies spiegelt sich auch in einer geringeren absoluten Griffkraftzunahme (GF_{diff}) vor Gewichtseinschlag wider. Auch die maximale Zunahme der Griffkraft (GFR_{max}) war im Mittel bei den Patienten deutlich geringer, erreichte jedoch keine Signifikanz (über alle vier Konditionen gemittelt: Kontrollen: 75.24 N/s; Patienten: 53.13 N/s; $p = 0.16$).

Die Fähigkeit, solche Laständerungen durch eine Zunahme der Griffkraft vorherzusagen, war auch bei einer Gruppe von Kindern mit hochfunktionellem Autismus gegeben (Mostofsky, Powell et al. 2009). Zudem konnte gezeigt werden – wiederum an autistischen Kindern – dass diese fähig sind, in verschiedenen Motor Tasks interne Modelle zu akquirieren, abzurufen und die Bewegungskontrolle durch prädiktive Mechanismen zu steuern (Gidley Larson, Bastian et al. 2008). Im Einklang mit den Ergebnissen der anderen motorischen Aufgaben in unserer Versuchsreihe können wir wiederum eine gewisse Sicherheitsausführung bei den Patienten feststellen. Diese Sicherheitsspanne zeigt sich im Fangversuch vor allem in einer erhöhten Ausgangsgriffkraft GF_{start} . Prädiktive Kontrollmechanismen werden zwar erfolgreich angewendet, möglicherweise verläuft deren Ausführung jedoch langsamer ab. Auf der anderen Seite konnten die Patienten weniger hohe GFR aufbringen, was ebenfalls in deren Griffkrafttoleranz bereits miteinberechnet sein könnte. Letztere Auffälligkeit würde entgegen unserer Hypothese eher für eine Parkinson-ähnliche Störung sprechen. In der Tat zeigen Patienten mit Parkinson-Syndrom ohne höhergradigen Tremor oder Rigor eine unverhältnismäßig hohe Griffkraft beim Anheben oder Halten eines Objekts. Dies konnte in einem Experiment, ähnlich unseres Griff- / Lastkraft-Versuchs nachgewiesen werden (Fellows, Noth et al. 1998; Fellows and Noth 2004). Unsere Patienten dagegen weisen im Griff- / Lastkraft-Versuch keine Veränderungen hinsichtlich der aufgebrachten Griffkräfte auf. Außerdem unterscheiden sich die durchschnittlichen Maxima der Griffkräfte unserer Patienten kaum von denen der Gesunden sowohl im Fang-Experiment als auch Griff- / Lastkraft-Versuch. Von einer inadäquaten Griffkraftanpassung kann deshalb nicht ausgegangen werden. Vergleichbar mit Parkinson-Patienten war jedoch die – wenngleich nicht signifikant – verringerte Griffkraftrate bei unseren Patienten (Fellows, Noth et al. 1998). Die Unterscheidung zwischen einer visuellen prädiktiven und einer blinden prädiktiven Kondition führten wir auf Untersuchungen zurück, welche insbesondere Beeinträchtigungen des visuellen Feedbacks bei Asperger-Patienten feststellten (Gowen and Miall 2005). In unserem Experiment hingegen machte es weder für die Patienten noch für die Gesunden einen Unterschied, ob ein visuelles Feedback präsent war oder nicht. Auf der Annahme, dass interne Vorwärtsmodelle existieren, erscheint dieser Befund nicht verwunderlich, denn ein solches Modell muss – zumindest in

unserem Fangversuch – nicht auf visuelles Feedback zurückgreifen. Dieses Modell erkennt die sensomotorischen Konsequenzen und dient dazu, entsprechende motorische Folgesignale zu kontrollieren.

Im Gegensatz zum Griff- / Lastkraft-Versuch war es uns im Fangversuch aufgrund des Versuchsaufbaus und der Technik nicht verlässlich möglich, minimale Phasenverschiebungen zu detektieren. Der exakte Zeitpunkt des Loslassens des Gewichts lässt sich nämlich nur anhand der Fallzeit des Gewichts berechnen, wobei diese jedoch von Versuch zu Versuch leicht unterschiedlich sein kann, je nachdem von welcher Höhe in einem vorgegebenen Fenster das Gewicht fallengelassen worden ist. Die post-hoc Analyse der Phasenverschiebung zwischen Loslassen des Gewichts mit der einen Hand und Griffkrafterhöhung mit der anderen Hand wurde von uns dennoch berechnet. Es wurde der Betrag des zeitlichen Abstandes des Zeitpunkts der maximalen Griffkrafterhöhung (GFR_{max}) und des Gewichtseinschlages (TOI) berechnet ($|\Delta t_{GFR_{max}-TOI}|$). **HAND** und **SICHT** dienten als Innersubjektfaktoren, **GRUPPE** als Zwischensubjektfaktor. **HAND** und **SICHT** hatten keinen signifikanten Einfluss, der Faktor **GRUPPE** erreichte jedoch Signifikanzniveau ($p = 0.016$). Das Verhalten der Phasenverschiebung im Fangversuch zwischen den beiden Händen zeigte sich dabei in Übereinstimmung mit der Phasenverschiebung im Test zur Griff- und Lastkraft-Kopplung: Patienten zeigten eine schlechter abgestimmte zeitliche Koordination zwischen den Einzelbewegungen (Patienten: 34.84 ms; Kontrollen: 26.02 ms).

Wir gehen jedoch außerdem davon aus, dass der Versuchsaufbau des Fangversuchs in bedeutendem Maße kognitive Prozesse zulässt. Wir führen diese Annahme auf die hohe Variabilität, insbesondere des zeitlichen Beginns des Griffkraftanstieges, zurück. Diese Variabilität ist nicht nur zwischen den Probanden sichtbar, sondern auch innerhalb eines Probanden von Versuch zu Versuch. Die prädiktive Bewegung verläuft demnach deutlich weniger automatisiert ab, als in unserem Versuch zur Griff- und Lastkraft-Kopplung. Der Fangversuch ist womöglich nicht fein genug, um geringe Störungen der Koordination und der Prädiktion zu erkennen. Lediglich bei Patienten mit sehr schweren zerebellären Schäden scheint dies der Fall zu sein (Nowak, Hermsdorfer et al. 2004).

5.4. Schlussfolgerung

In einer Reihe von Motoriktests konnten wir zeigen, dass erwachsene Patienten mit Asperger-Autismus teilweise erhebliche Unterschiede im Vergleich zu alters-, geschlechts- und intelligenzangepassten gesunden Kontrollen aufweisen. Aus früheren Studien wissen wir, dass die angewendeten Experimente bei Patienten mit zerebellären Erkrankungen Defizite in der Bewegungskontrolle offenbarten.

Die einzelnen Befunde der Versuche sind teilweise gut miteinander vereinbar. Unsere Patienten zeigten keine gravierenden motorischen Defizite, wie sie beispielsweise bei Patienten mit zerebellärer Ataxie oder Parkinson-Syndrom auftreten. Dennoch konnten wir einige sogenannte motorische „soft-signs“ aufdecken. Über alle Versuche hinweg gemein waren den Ergebnissen der Patienten, dass die Bewegungsgeschwindigkeit verlangsamt war. Am deutlichsten zeigte sich diese Auffälligkeit im Purdue Pegboard Test, in dem die Asperger-Patienten hochsignifikant langsamer waren als die Kontrollprobanden. Es könnte dadurch angenommen werden, dass es sich hierbei um eine bradykinetische Bewegungskontrolle handelte. Wir hingegen sehen die Ursache der Verlangsamung eher in einer gestörten neuronalen Verarbeitung im Kleinhirn. Hierfür sprechen einerseits Vorbefunde aus Verhaltens-, Bildgebungs- und histopathologischen Studien, welche vor allem zerebelläre Veränderungen bei Patienten mit Autismus feststellen konnten. Zum anderen war es uns möglich, in Versuchen, welche prädiktive Kontrollmechanismen beanspruchen, zu zeigen, dass Patienten mit Asperger-Autismus Defizite in der zeitlichen Koordination von verschiedenen Muskelgruppen einer Extremität aufweisen. Dies offenbarte sich vor allem beim Greifen nach einem Objekt und bei der Kopplung der Griffkraft an die Lastkraft beim Anheben eines Objektes. Wir vermuten, dass die zum Teil verlangsamte Bewegungskontrolle darin begründet sein könnte, dass Patienten auf diese Weise das Auftreten von noch stärkeren Defiziten in der zeitlichen Abstimmung von Einzelbewegungskomponenten vermeiden können. Um diese Annahme genauer zu beleuchten, wäre in den Greifversuchen als auch in den Griff- / Lastkraftversuchen eine zeitliche Vorgabe zur Bewegungskontrolle notwendig gewesen. Die Annahme wird dennoch dadurch untermauert, dass die Geschwindigkeit der Bewegungskontrolle

im Purdue Pegboard Test, in dem die Anforderung vorlag, die Übung so schnell wie möglich auszuführen, mit denen in den Greifversuchen innerhalb der Patientengruppe signifikant korrelierte. Die reduzierte Bewegungsausführungsgeschwindigkeit, welche besonders in den Aufgaben hervorsticht, in denen eine visuelle Bewegungskontrolle zu verzeichnen ist (Purdue Pegboard > Greifen > Griff- und Lastkraft), erhärtet die These, dass zerebelläre Dysfunktionen vorliegen könnten. Nicht nur die prädiktive Bewegungskontrolle, sondern auch die Hand-Auge-Koordination unterhält ihr neurologisches Korrelat womöglich im Kleinhirn, so dass sich die ausgeprägten Defizite in diesen Tests durch die Summe der zerebellären Störungen erklären ließen.

Diese Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die Beobachtung, dass bei Patienten mit einem Asperger-Syndrom motorische Defizite vorliegen. Die Herangehensweise, dabei eine spezielle Eigenschaft des motorischen Systems, nämlich interne Modelle und deren Verwendung in der prädiktiven Bewegungskontrolle, anhand einer alters-, geschlechts-, und intelligenz-kontrollierten Studie zu untersuchen, ist unseres Wissens nach bisher weitgehend neu.

Wir können das Einbeziehen von motorischen Fähigkeiten in den Diagnostikprozess von ASD empfehlen. Sicherlich ist die Nutzung von technischen Apparaturen zur 3D-Bewegungsanalyse und zur Aufzeichnung von Griffkräften in der Klinik nicht praktikabel. Die Verwendung eines Pegboard-Tests ist jedoch kostengünstig, einfach und schnell durchzuführen und könnte demnach routinemäßig in die Diagnostik aufgenommen werden.

Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven und an Patienten mit anderen Formen des Autismus-Spektrums sollten folgen, um unsere Annahmen zu unterstützen. Eine Unterscheidung möglicherweise verschiedener Störungen aus diesem Spektrum nach motorischen Gesichtspunkten, wie es in zahlreichen Studien unternommen wurde, erscheint nur noch bedingt sinnvoll. Wie bereits beschrieben, wird in DSM-V eine solche diagnostische Einteilung in verschiedene Formen des Autismus nicht mehr vorgenommen.

Literaturverzeichnis

- Abell, F., M. Krams, et al. (1999). "The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans." *Neuroreport* **10**(8): 1647-1651.
- Akshoomoff, N. A. and E. Courchesne (1994). "ERP Evidence for a Shifting Attention Deficit in Patients with Damage to the Cerebellum." *J Cogn Neurosci* **6**(4): 388-399.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Washington, DC, American Psychiatric Association: xxxvii, 943.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, D.C, American Psychiatric Association.
- Asperger, H. (1944). Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* **117**. Wien: 76-136.
- Bailey, A., P. Luthert, et al. (1998). "A clinicopathological study of autism." *Brain* **121** (Pt 5): 889-905.
- Baron-Cohen, S., S. Wheelwright, et al. (2001). "The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism." *J Child Psychol Psychiatry* **42**(2): 241-251.
- Baron-Cohen, S., S. Wheelwright, et al. (2001). "The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians." *J Autism Dev Disord* **31**(1): 5-17.
- Bastian, A. J., T. A. Martin, et al. (1996). "Cerebellar ataxia: abnormal control of interaction torques across multiple joints." *J Neurophysiol* **76**(1): 492-509.
- Bastian, A. J. and W. T. Thach (1995). "Cerebellar outflow lesions: a comparison of movement deficits resulting from lesions at the levels of the cerebellum and thalamus." *Ann Neurol* **38**(6): 881-892.
- Bauman, M. and T. L. Kemper (1985). "Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism." *Neurology* **35**(6): 866-874.
- Begliomini, C., M. B. Wall, et al. (2007). "Differential cortical activity for precision and whole-hand visually guided grasping in humans." *Eur J Neurosci* **25**(4): 1245-1252.
- Blakemore, S. J., C. D. Frith, et al. (2001). "The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action." *Neuroreport* **12**(9): 1879-1884.
- Blakemore, S. J., D. Wolpert, et al. (2000). "Why can't you tickle yourself?" *Neuroreport* **11**(11): R11-16.
- Blakemore, S. J., D. M. Wolpert, et al. (1998). "Central cancellation of self-produced tickle sensation." *Nat Neurosci* **1**(7): 635-640.
- Boecker, H., A. Lee, et al. (2005). "Force level independent representations of predictive grip force-load force coupling: A PET activation study." *Neuroimage* **25**(1): 243-252.
- Bootsma, R. J., R. G. Marteniuk, et al. (1994). "The speed-accuracy trade-off in manual prehension: effects of movement amplitude, object size and object width on kinematic characteristics." *Exp Brain Res* **98**(3): 535-541.
- Bursztyn, L. L. C. D., G. Ganesh, et al. (2006). "Neural Correlates of Internal-Model Loading." *Current Biology* **16**(24): 2440-2445.
- Castiello, U., K. Bennett, et al. (1999). "The reach-to-grasp movement in Parkinson's disease: response to a simultaneous perturbation of object position and object size." *Exp Brain Res* **125**(4): 453-462.

- Catani, M., D. K. Jones, et al. (2008). "Altered cerebellar feedback projections in Asperger syndrome." *Neuroimage* **41**(4): 1184-1191.
- Coltz, J. D., M. T. Johnson, et al. (1999). "Cerebellar Purkinje cell simple spike discharge encodes movement velocity in primates during visuomotor arm tracking." *J Neurosci* **19**(5): 1782-1803.
- Costa, L. D., H. G. Vaughan, Jr., et al. (1963). "Purdue Pegboard as a predictor of the presence and laterality of cerebral lesions." *J Consult Psychol* **27**: 133-137.
- Courchesne, E., O. Saitoh, et al. (1994). "Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging." *AJR. American journal of roentgenology* **162**(1): 123-130.
- Courchesne, E., J. Townsend, et al. (1994). "Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients." *Behavioral neuroscience* **108**(5): 848-865.
- Courchesne, E., R. Yeung-Courchesne, et al. (1988). "Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism." *N Engl J Med* **318**(21): 1349-1354.
- David, N., A. Gawronski, et al. (2007). "Dissociation Between Key Processes of Social Cognition in Autism: Impaired Mentalizing But Intact Sense of Agency." *J Autism Dev Disord* **38**(4): 593-605.
- Desmurget, M. and C. Prablanc (1997). "Postural control of three-dimensional prehension movements." *J Neurophysiol* **77**(1): 452-464.
- Desmurget, M., C. Prablanc, et al. (1999). "Are Reaching Movements Planned to be Straight and Invariant in the Extrinsic Space? Kinematic Comparison Between Compliant and Unconstrained Motions." *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A* **52**(4): 981-1020.
- Diedrichsen, J. (2004). "Cerebellar Involvement in Anticipating the Consequences of Self-Produced Actions During Bimanual Movements." *J Neurophysiol* **93**(2): 801-812.
- Dugas, C. and A. M. Smith (1992). "Responses of cerebellar Purkinje cells to slip of a hand-held object." *J Neurophysiol* **67**(3): 483-495.
- Ehlers, S. and C. Gillberg (1993). "The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study." *J Child Psychol Psychiatry* **34**(8): 1327-1350.
- Espinoza, E. and A. M. Smith (1990). "Purkinje cell simple spike activity during grasping and lifting objects of different textures and weights." *J Neurophysiol* **64**(3): 698-714.
- Fellows, S. J., J. Ernst, et al. (2001). "Precision grip deficits in cerebellar disorders in man." *Clin Neurophysiol* **112**(10): 1793-1802.
- Fellows, S. J. and J. Noth (2004). "Grip force abnormalities in de novo Parkinson's disease." *Movement Disorders* **19**(5): 560-565.
- Fellows, S. J., J. Noth, et al. (1998). "Precision grip and Parkinson's disease." *Brain* **121**(9): 1771-1784.
- Flanagan, J. R., J. Tresilian, et al. (1993). "Coupling of grip force and load force during arm movements with grasped objects." *Neurosci Lett* **152**(1-2): 53-56.
- Flanagan, J. R. and A. M. Wing (1993). "Modulation of grip force with load force during point-to-point arm movements." *Exp Brain Res* **95**(1): 131-143.
- Flanagan, J. R. and A. M. Wing (1997). "The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads." *J Neurosci* **17**(4): 1519-1528.
- Fombonne, E. and L. Tidmarsh (2003). "Epidemiologic data on Asperger disorder." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **12**(1): 15-21.

- Fournier, K. A., C. J. Hass, et al. (2010). "Motor coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis." *J Autism Dev Disord* **40**(10): 1227-1240.
- Gentilucci, M., U. Castiello, et al. (1991). "Influence of different types of grasping on the transport component of prehension movements." *Neuropsychologia* **29**(5): 361-378.
- Ghaziuddin, M. and E. Butler (1998). "Clumsiness in autism and Asperger syndrome: a further report." *J Intellect Disabil Res* **42 (Pt 1)**: 43-48.
- Ghaziuddin, M., E. Butler, et al. (1994). "Is clumsiness a marker for Asperger syndrome?" *J Intellect Disabil Res* **38 (Pt 5)**: 519-527.
- Gidley Larson, J. C., A. J. Bastian, et al. (2008). "Acquisition of internal models of motor tasks in children with autism." *Brain* **131**(Pt 11): 2894-2903.
- Gilbert, S. J., G. Bird, et al. (2008). "Atypical recruitment of medial prefrontal cortex in autism spectrum disorders: an fMRI study of two executive function tasks." *Neuropsychologia* **46**(9): 2281-2291.
- Gomi, H., M. Shidara, et al. (1998). "Temporal firing patterns of Purkinje cells in the cerebellar ventral paraflocculus during ocular following responses in monkeys I. Simple spikes." *J Neurophysiol* **80**(2): 818-831.
- Gowen, E. and R. C. Miall (2005). "Behavioural aspects of cerebellar function in adults with Asperger syndrome." *Cerebellum* **4**(4): 279-289.
- Gowen, E. and R. C. Miall (2007). "The cerebellum and motor dysfunction in neuropsychiatric disorders." *Cerebellum* **6**(3): 268-279.
- Grafton, S. T., A. H. Fagg, et al. (1996). "Functional anatomy of pointing and grasping in humans." *Cerebral cortex* **6**(2): 226-237.
- Gribble, P. L. and D. J. Ostry (1999). "Compensation for interaction torques during single- and multijoint limb movement." *J Neurophysiol* **82**(5): 2310-2326.
- Griebling, J., N. J. Minshew, et al. (2010). "Dorsolateral prefrontal cortex magnetic resonance imaging measurements and cognitive performance in autism." *Journal of child neurology* **25**(7): 856-863.
- Haggard, P., R. C. Miall, et al. (1995). "Damage to cerebellocortical pathways after closed head injury: a behavioural and magnetic resonance imaging study." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **58**(4): 433-438.
- Hallett, M., M. K. Lebedowska, et al. (1993). "Locomotion of autistic adults." *Arch Neurol* **50**(12): 1304-1308.
- Hardan, A. Y., M. Kilpatrick, et al. (2003). "Motor performance and anatomic magnetic resonance imaging (MRI) of the basal ganglia in autism." *Journal of child neurology* **18**(5): 317-324.
- Hejdukova, B., N. Hosseini, et al. (2002). "Grip and load force coordination during a manual transport movement: findings in healthy participants." *Motor Control* **6**(3): 282-293.
- Holmes, G. (1917). "The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries." *Brain* **40**(4): 461-535.
- Ilg, W., M. A. Giese, et al. (2008). "The influence of focal cerebellar lesions on the control and adaptation of gait." *Brain* **131**(Pt 11): 2913-2927.
- Imamizu, H., S. Miyauchi, et al. (2000). "Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool." *Nature* **403**(6766): 192-195.
- Imazu, S., T. Sugio, et al. (2007). "Differences between actual and imagined usage of chopsticks: an fMRI study." *Cortex* **43**(3): 301-307.

- Jahn, K., A. Deutschländer, et al. (2004). "Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging." *Neuroimage* **22**(4): 1722-1731.
- Jeannerod, M. (1984). "The timing of natural prehension movements." *J Mot Behav* **16**(3): 235-254.
- Jeannerod, M., Y. Paulignan, et al. (1998). "Grasping an object: one movement, several components." *Novartis Foundation symposium* **218**: 5-16; discussion 16-20.
- Johansson, R. S. and G. Westling (1984). "Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects." *Exp Brain Res* **56**(3): 550-564.
- Johansson, R. S. and G. Westling (1988). "Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip." *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale* **71**(1): 72-86.
- Johnson-Greene, D., K. M. Adams, et al. (1997). "Impaired upper limb coordination in alcoholic cerebellar degeneration." *Arch Neurol* **54**(4): 436-439.
- Kawato, M. (1999). "Internal models for motor control and trajectory planning." *Curr Opin Neurobiol* **9**(6): 718-727.
- Kawato, M., T. Kuroda, et al. (2003). "Internal forward models in the cerebellum: fMRI study on grip force and load force coupling." *Prog Brain Res* **142**: 171-188.
- Kemper, T. L. and M. L. Bauman (1993). "The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism." *Neurologic clinics* **11**(1): 175-187.
- Klin, A., F. R. Volkmar, et al. (1995). "Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome." *J Child Psychol Psychiatry* **36**(7): 1127-1140.
- Kohen-Raz, R., F. R. Volkmar, et al. (1992). "Postural control in children with autism." *J Autism Dev Disord* **22**(3): 419-432.
- Kudoh, N., M. Hattori, et al. (1997). "An analysis of spatiotemporal variability during prehension movements: effects of object size and distance." *Exp Brain Res* **117**(3): 457-464.
- Kuhn, S., A. Romanowski, et al. (2012). "Manual dexterity correlating with right lobule VI volume in right-handed 14-year-olds." *Neuroimage* **59**(2): 1615-1621.
- Küper, M., B. Brandauer, et al. (2011). "Impaired prehension is associated with lesions of the superior and inferior hand representation within the human cerebellum." *J Neurophysiol* **105**(5): 2018-2029.
- Küper, M., J. Hermsdörfer, et al. (2011). "Lesions of the dentate and interposed nuclei are associated with impaired prehension in cerebellar patients." *Neurosci Lett* **499**(2): 132-136.
- Maltz, A. and T. E. Goldberg (1982). "Neuropsychological recovery following acute cerebellar ataxia." *J Clin Neuropsychol* **4**(4): 297-305.
- Manjiviona, J. and M. Prior (1995). "Comparison of Asperger syndrome and high-functioning autistic children on a test of motor impairment." *J Autism Dev Disord* **25**(1): 23-39.
- Mari, M., U. Castiello, et al. (2003). "The reach-to-grasp movement in children with autism spectrum disorder." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **358**(1430): 393-403.
- Marteniuk, R. G., J. L. Leavitt, et al. (1990). "Functional relationships between grasp and transport components in a prehension task." *Human Movement Science* **9**(2): 149-176.
- Mason, C. R., C. M. Hendrix, et al. (2006). "Purkinje cells signal hand shape and grasp force during reach-to-grasp in the monkey." *J Neurophysiol* **95**(1): 144-158.

- McAlonan, G. M. (2004). "Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism." *Brain* **128**(2): 268-276.
- McAlonan, G. M., E. Daly, et al. (2002). "Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome." *Brain* **125**(Pt 7): 1594-1606.
- Meindl, T., B. Schmid, et al. (2012). "Contribution of the Cerebellum to the Coupling of Grip Force and Pull Force During an Isometric Precision Grip Task." *The Cerebellum* **11**(1): 167-180.
- Miall, R. C. and L. O. D. Christensen (2004). "The effect of rTMS over the cerebellum in normal human volunteers on peg-board movement performance." *Neurosci Lett* **371**(2-3): 185-189.
- Miall, R. C., G. Z. Reckess, et al. (2001). "The cerebellum coordinates eye and hand tracking movements." *Nat Neurosci* **4**(6): 638-644.
- Miall, R. C. and P. Silburn (1997). "A study of motor performance and motor learning in episodic ataxia." *Neuroreport* **8**(9-10): 2159-2164.
- Minshew, N. J., K. Sung, et al. (2004). "Underdevelopment of the postural control system in autism." *Neurology* **63**(11): 2056-2061.
- Molloy, C. A., K. N. Dietrich, et al. (2003). "Postural stability in children with autism spectrum disorder." *J Autism Dev Disord* **33**(6): 643-652.
- Monzee, J. and A. M. Smith (2004). "Responses of cerebellar interpositus neurons to predictable perturbations applied to an object held in a precision grip." *J Neurophysiol* **91**(3): 1230-1239.
- Mostofsky, S. H., R. Bunoski, et al. (2004). "Children with autism adapt normally during a catching task requiring the cerebellum." *Neurocase* **10**(1): 60-64.
- Mostofsky, S. H., S. K. Powell, et al. (2009). "Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance." *Brain* **132**(9): 2413-2425.
- Muller, F. and J. Dichgans (1994). "Dyscoordination of pinch and lift forces during grasp in patients with cerebellar lesions." *Exp Brain Res* **101**(3): 485-492.
- Nayate, A., B. J. Tonge, et al. (2012). "Differentiation of high-functioning autism and Asperger's disorder based on neuromotor behaviour." *J Autism Dev Disord* **42**(5): 707-717.
- Nickl-Jockschat, T., U. Habel, et al. (2012). "Brain structure anomalies in autism spectrum disorder--a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation." *Human brain mapping* **33**(6): 1470-1489.
- Nitschke, M. F., G. Stavrou, et al. (2003). "Modulation of cerebellar activation by predictive and non-predictive sequential finger movements." *Cerebellum* **2**(3): 233-240.
- Nowak, D. A., C. Grefkes, et al. (2007). "Dexterity is impaired at both hands following unilateral subcortical middle cerebral artery stroke." *European Journal of Neuroscience* **25**(10): 3173-3184.
- Nowak, D. A. and J. Hermsdorfer (2004). "[Analysis of grip force during object manipulation. Method for the objective measurement of physiological normal and impaired hand function]." *Der Nervenarzt* **75**(8): 725-733.
- Nowak, D. A., J. Hermsdorfer, et al. (2001). "The effects of digital anaesthesia on predictive grip force adjustments during vertical movements of a grasped object." *Eur J Neurosci* **14**(4): 756-762.
- Nowak, D. A., J. Hermsdorfer, et al. (2002). "Grip and load force coupling during discrete vertical arm movements with a grasped object in cerebellar atrophy." *Exp Brain Res* **145**(1): 28-39.

- Nowak, D. A., J. Hermsdorfer, et al. (2004). "Predictive and reactive finger force control during catching in cerebellar degeneration." *Cerebellum* **3**(4): 227-235.
- Nowak, D. A., J. Hermsdörfer, et al. (2005). "Impaired generalization of weight-related information during grasping in cerebellar degeneration." *Neuropsychologia* **43**(1): 20-27.
- Nowak, D. A., D. Timmann, et al. (2007). "Dexterity in cerebellar agenesis." *Neuropsychologia* **45**(4): 696-703.
- Nowak, D. A., H. Topka, et al. (2007). "The role of the cerebellum for predictive control of grasping." *Cerebellum* **6**(1): 7-17.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* **9**(1): 97-113.
- Osu, R., Y. Uno, et al. (1997). "Possible explanations for trajectory curvature in multijoint arm movements." *J Exp Psychol Hum Percept Perform* **23**(3): 890-913.
- Ouchi, Y., H. Okada, et al. (1999). "Brain activation during maintenance of standing postures in humans." *Brain* **122** (Pt 2): 329-338.
- Palmen, S. J., H. van Engeland, et al. (2004). "Neuropathological findings in autism." *Brain* **127**(Pt 12): 2572-2583.
- Paulignan, Y., V. G. Frak, et al. (1997). "Influence of object position and size on human prehension movements." *Exp Brain Res* **114**(2): 226-234.
- Paulignan, Y., C. MacKenzie, et al. (1991). "Selective perturbation of visual input during prehension movements. 1. The effects of changing object position." *Exp Brain Res* **83**(3): 502-512.
- Rand, M. K., Y. Shimansky, et al. (2000). "Effects of accuracy constraints on reach-to-grasp movements in cerebellar patients." *Exp Brain Res* **135**(2): 179-188.
- Rand, M. K., A. L. Smiley-Oyen, et al. (2006). "Control of aperture closure during reach-to-grasp movements in parkinson's disease." *Exp Brain Res* **168**(1-2): 131-142.
- Rinehart, N. J., M. A. Bellgrove, et al. (2006). "An examination of movement kinematics in young people with high-functioning autism and Asperger's disorder: further evidence for a motor planning deficit." *J Autism Dev Disord* **36**(6): 757-767.
- Rinehart, N. J., B. J. Tonge, et al. (2006). "Gait function in newly diagnosed children with autism: Cerebellar and basal ganglia related motor disorder." *Dev Med Child Neurol* **48**(10): 819-824.
- Ritvo, E. R., B. J. Freeman, et al. (1986). "Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report." *Am J Psychiatry* **143**(7): 862-866.
- Rizzolatti, G., L. Fadiga, et al. (1996). "Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution." *Exp Brain Res* **111**(2): 246-252.
- Rost, K., D. A. Nowak, et al. (2005). "Preserved and impaired aspects of predictive grip force control in cerebellar patients." *Clin Neurophysiol* **116**(6): 1405-1414.
- Sailer, U., T. Eggert, et al. (2005). "Impaired temporal prediction and eye-hand coordination in patients with cerebellar lesions." *Behav Brain Res* **160**(1): 72-87.
- Schmitz, C., J. Martineau, et al. (2003). "Motor control and children with autism: deficit of anticipatory function?" *Neurosci Lett* **348**(1): 17-20.
- Schmitz, N., K. Rubia, et al. (2006). "Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders." *Biol Psychiatry* **59**(1): 7-16.

- Schoch, B., A. Dimitrova, et al. (2006). "Functional localization in the human cerebellum based on voxelwise statistical analysis: a study of 90 patients." *Neuroimage* **30**(1): 36-51.
- Serrien, D. J. and M. Wiesendanger (1999). "Grip-load force coordination in cerebellar patients." *Exp Brain Res* **128**(1-2): 76-80.
- Shadmehr, R. and H. H. Holcomb (1997). "Neural Correlates of Motor Memory Consolidation." *Science* **277**(5327): 821-825.
- Silk, T. J., N. Rinehart, et al. (2006). "Visuospatial processing and the function of prefrontal-parietal networks in autism spectrum disorders: a functional MRI study." *Am J Psychiatry* **163**(8): 1440-1443.
- Sivaswamy, L., A. Kumar, et al. (2010). "A diffusion tensor imaging study of the cerebellar pathways in children with autism spectrum disorder." *Journal of child neurology* **25**(10): 1223-1231.
- Spraker, M. B., D. M. Corcos, et al. (2012). "Specific cerebellar regions are related to force amplitude and rate of force development." *Neuroimage* **59**(2): 1647-1656.
- Stanfield, A. C., A. M. McIntosh, et al. (2008). "Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies." *Eur Psychiatry* **23**(4): 289-299.
- Szatmari, P., L. Tuff, et al. (1990). "Asperger's syndrome and autism: neurocognitive aspects." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **29**(1): 130-136.
- Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler Intelligenztest fuer Erwachsene, Revision 1991*. Bern, Huber.
- Timmann, D. (1997). *Zur Bedeutung des menschlichen Kleinhirns für einfache und komplexe motorische Lernvorgänge*. Habilitation Habilitationsschrift, Universität Essen.
- Timmann, D. and I. Daum (2007). "Cerebellar contributions to cognitive functions: A progress report after two decades of research." *Cerebellum* **6**(3): 159-162.
- van Donkelaar, P. and R. G. Lee (1994). "Interactions between the eye and hand motor systems: disruptions due to cerebellar dysfunction." *J Neurophysiol* **72**(4): 1674-1685.
- Vilensky, J. A., A. R. Damasio, et al. (1981). "Gait disturbances in patients with autistic behavior: a preliminary study." *Arch Neurol* **38**(10): 646-649.
- Vingerhoets, F. J., M. Schulzer, et al. (1997). "Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion?" *Ann Neurol* **41**(1): 58-64.
- Weimer, A. K., A. M. Schatz, et al. (2001). ""Motor" impairment in Asperger syndrome: evidence for a deficit in proprioception." *J Dev Behav Pediatr* **22**(2): 92-101.
- Whitney, E. R., T. L. Kemper, et al. (2008). "Cerebellar Purkinje Cells are Reduced in a Subpopulation of Autistic Brains: A Stereological Experiment Using Calbindin-D28k." *Cerebellum* **7**(3): 406-416.
- Williams, R. S., S. L. Hauser, et al. (1980). "Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior." *Arch Neurol* **37**(12): 749-753.
- Wing, L. (1981). "Asperger syndrome: a clinical account." *Psychological Medicine* **11**: 115-129.
- Wolpert, D. M. and M. Kawato (1998). "Multiple paired forward and inverse models for motor control." *Neural Netw* **11**(7-8): 1317-1329.
- Wolpert, D. M. and R. C. Miall (1996). "Forward Models for Physiological Motor Control." *Neural Netw* **9**(8): 1265-1279.
- Wolpert, D. M., R. C. Miall, et al. (1998). "Internal models in the cerebellum." *Trends in Cognitive Sciences* **2**(9): 338-347.

- World Health Organization (1990). International statistical classification of diseases and related health problems (ICD-10). Geneva, World Health Organization (WHO).
- Zackowski, K. M., W. T. Thach, Jr., et al. (2002). "Cerebellar subjects show impaired coupling of reach and grasp movements." *Exp Brain Res* **146**(4): 511-522.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 – AUFBAU DES PURDUE PEGBOARD TESTS	24
ABBILDUNG 2 – ERGEBNISSE PURDUE PEGBOARD TEST	26
ABBILDUNG 3 – SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES FANG-VERSUCHES NACH NOWAK 2006.....	35
ABBILDUNG 4 – VERLAUF VON GRIFF- UND LASTKRAFT WÄHREND EINES HEBEVERSUCHS.....	36
ABBILDUNG 5 – ZEITLICHER VERLAUF DER GRIFFKRAFT UNTER EINER PRÄDIKTIVEN BEDINGUNG	38
ABBILDUNG 6 – STREUDIAGRAMM AUS „ZEIT BIS GFMAX“ GEGEN „ZEIT BIS ACCMAX“	40
ABBILDUNG 7 – PARAMETER DES FANGVERSUCHS	43
ABBILDUNG 8 – EXEMPLARISCHE VERLÄUFE DER PARAMETER DER GREIFVERSUCHE	50
ABBILDUNG 9 – GEMITTELTER VERLAUF DER HANDGESCHWINDIGKEIT SOWIE MAXIMALWERTE DER GRUPPEN IN ALLEN VIER BEDINGUNGEN DER GREIFVERSUCHE	55
ABBILDUNG 10 – GEMITTELTER VERLAUF DER HÖHE DES HANDTRANSPORTS UNTER ALLEN VIER BEDINGUNGEN DER GREIFVERSUCHE SOWIE MAXIMALWERTE DER GRUPPEN	56
ABBILDUNG 11 – GEMITTELTER VERLAUF DER FINGERÖFFNUNG UNTER ALLEN VIER BEDINGUNGEN DER GREIFVERSUCHE SOWIE MAXIMALWERTE DER GRUPPEN	57
ABBILDUNG 12 – GEMITTELTER VERLAUF DER GESCHWINDIGKEIT DER FINGERÖFFNUNG UNTER ALLEN VIER BEDINGUNGEN DER GREIFVERSUCHE SOWIE MAXIMALWERTE DER GRUPPEN	58

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DIAGNOSTISCHE KRITERIEN NACH AUTOREN.	12
TABELLE 2: PROBANDENÜBERSICHT	22
TABELLE 3: PARAMETER DER GRIFF- UND LASTKRAFT-VERSUCHE.....	39
TABELLE 4: PARAMETER DER PRÄDIKTIVEN FANGVERSUCHE.....	41
TABELLE 5: PARAMETER DER GREIFVERSUCHE	54

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Aachen:

Bart, Beier, Bernhagen, Dott, Fahlke, Fink, Floege, Gais, Heidenreich, Herpertz-Dahlmann, Hilgers, Hütter, Knüchel-Clarke, Korr, Krenz, Lückhoff, Lüscher, Meisterfeld, Mottaghy, Murken, Prescher, Rink, Rossaint, Schaper, Schmalzing, Schneider, Spitzer, Trautwein, Wagner, Walter, Weiskirchen, Westhofen, Wiesmann, Zerres

In München:

Angele, Blumenstein, Block, Jauch, Mehrkens, Möller, Müller, Severus, Tonn

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei den Probanden der Studie bedanken. Ohne ihr Interesse an der Wissenschaft und ihrer Teilnahme wäre diese Arbeit selbstverständlich nicht möglich gewesen.

Großer Dank gilt Prof. Dr. Dennis Nowak für die Betreuung meiner Promotion, die Überlassung des interessanten Themas und für seine aufgebrachte Geduld, mir auch über mehrere Jahre unterstützend zur Seite zu stehen.

Vielen Dank an Eva Hartmann für das Dasein und für die Möglichkeit, Elternzeit zu nehmen und diese teilweise für den Abschluss meiner Promotion zu nutzen. In diesem Sinne auch herzlichen Dank an Karla Riegg, der Grund für die Elternzeit.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinen Eltern Susanne und Peter Riegg für ihre große Unterstützung während des Studiums, außerdem bei Dr. Manuel Dafotakis für die technische Unterstützung bei der Gerätenutzung und zuletzt bei den Benutzern des Excel-Forums auf www.herber.de für deren selbstlose Hilfe bei der Erstellung von Excel-Makros, welche extrem hilfreich und zeitverkürzend bei den Auswertungsschritten waren.